

Aus dem Städt. Krankenhaus für
chronisch und alte Kranke
in Berlin-Charlottenburg

Chefarzt: Frau Professor Dr. med. Ingeborg Falck

UNTERSUCHUNG ÜBER EINE
AKZELERATION
DES MANIFESTATIONSALTERS
BEIM
ERBGANG DES DIABETES MELLITUS

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ulrich Oberschelp

Bielefeld

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Städt. Krankenhaus für
chronisch und alte Kranke
in Berlin-Charlottenburg

Chefarzt: Frau Professor Dr. med. Ingeborg Falck

UNTERSUCHUNG ÜBER EINE
AKZELERATION
DES MANIFESTATIONSALTERS
BEIM
ERBGANG DES DIABETES MELLITUS

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ulrich Oberschelp

Bielefeld

Referent: Frau Professor Dr.I.Falck
Korreferent: Professor Dr.Dr.G.Fuchs.



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: . 24.08.1973

Inhaltsverzeichnis

Kapitel	Seite
1 Einleitung	2
2 Definition des manifesten, latenten und potentiellen Diabetes mellitus	3
3 Abgrenzung des Altersdiabetes vom juvenilen Diabetes	7
4 Wer erkrankt an Diabetes mellitus?	13
5 Genetik	20
6 Altersabhängigkeit der Testverfahren	24
7 Ausgangssituation, Brief an die Nachkommen, Fragebogenaktion	28
8 Die Patienten	32
9 Der Tolbutamid-Test	40
10 Durchführung und Aussage des Tolbutamid-testes	42
11 Testkritik	45
12 Prinzip und Funktionsweise des Beckmann-Glucose-Analysators	48
13 Beschreibung des Vorgehens	49
14 Patientengut und Auswertung	54
15 Anteposition	58
16 Wahrscheinlichkeit der Diabetes-Anlage	62
17 Geschlechts- und Altersverteilung	66
18 Beurteilung der Blutzuckerwerte	72
19 Auswertung der Testergebnisse	74
20 Vorverschiebung des Diabetes-Manifestationsalters	82
21 Zusammenfassung und Schluß	84
22 Literaturverzeichnis	88

Einleitung

Die älteste Mitteilung über den Diabetes mellitus findet man im Papyrus Ebers (1550 v.Chr.). In ihm wird vom Diabetes mellitus als einer Krankheit mit großer Urinausscheidung berichtet (Kuntz).

1964 tagte in Genf ein Expertenkomitee der WHO, um die augenblicklichen Kenntnisse über den Diabetes mellitus zu überprüfen und um gezielte internationale Definitionen zu finden und zu empfehlen (WHO). So definiert Kuntz den Diabetes in Anlehnung an das Expertenkomitee:

Der Diabetes mellitus kann als eine multifaktorielle genetische Störung des Kohlenhydratstoffwechsels infolge unzureichender Bildung oder verminderter Wirksamkeit von Insulin mit nachfolgender Hyperglykämie und Glucosurie (die nicht obligat ist) - unter enger Einbeziehung des Fettstoffwechsels - definiert werden (Kuntz).

Definition des manifesten, latenten und potentiellen Diabetes mellitus.

Die diabetische Stoffwechselstörung, also die mangelhafte Verwertung des Blutzuckers, besitzt nach dem Expertenkomitee der WHO vier Stadien:

- I. Der Praedabetes oder potentielle Diabetes mellitus.
- II. Der latente Diabetes mellitus.
- III. Der asymptomatische, auch subklinischer oder chemisch latent genannter Diabetes mellitus.
- IV. Der klinisch gesicherte manifeste Diabetes mellitus, charakterisiert durch Glykosurie und erhöhtem Blutzuckerspiegel.

I.

Der potentielle Diabetiker umfaßt einen Personenkreis, bei dem der Diabetes mellitus begründet und zuverlässig vorausgesagt werden könnte. Die Praediabetiker stammen aus stark familiär belasteten diabetischen Familien. Sie zeichnen sich durch zur Zeit noch normale Belastungsteste aus. Es besteht aber die Gefahr, an Diabetes zu erkranken. Zu den potentiellen Diabetikern rechnet man

- a) eineilige Zwillinge, deren anderer Zwillingspartner schon Diabetiker ist,
- b) Kinder, deren beide Eltern Diabetiker sind,
- c) Kinder mit einem diabetischen Elternteil, dessen anderer nichtdiabetischer Elternteil aber seinerseits ein diabetisches Elternteil oder diabetische Geschwister hat,
- d) Frauen, deren Kinder bei Entbindung ein Geburtsgewicht von mehr als 4,5 kg hatten (big babies) bzw. totgeborene Kinder hatten

mit Hyperplasie des endokrinen Systems des Pankreas.

II.

Latente Diabetiker:

Dies sind Menschen

- a) mit normalem Glukoss-Toleranz-Test, von denen man aber weiß, daß sie irgendwann eine diabetische Glukose-Belastungsprobe, z.B. während der Schwangerschaft, während Infektionen oder anderen Belastungen und auch Fettleibigkeit gehabt hatten,
- b) die abnorme Blutglukosereaktionen auf besondere Provokationstests hatten, wie z.B. den kombinierten Glukose-Cortison-Test. (Zur Zeit nur auf Forschungszwecke beschränkt, WHO).

III.

Einen asymptomatische, subklinischen oder chemisch latenten Diabetes mellitus

haben Menschen mit:

- a) pathologischem Ausfall der Belastungstests, aber mit Nüchternblutzuckerwerten unter 130 mg %,
- b) wie oben (a), aber Nüchternblutzucker über 130 mg %.

IV.

Klinisch manifeste Diabetiker:

zeigen abnorme pathologische Belastungswerte und die Symptome und eventuell die Komplikationen des Diabetes mellitus.

Die hochgradige genetische Belastung ist Voraussetzung für die Findung und Einordnung in die Risikogruppe der

Diabetiker und speziell der potentiellen Diabetiker
oder Praeddiabetiker.

Der Begriff Praedabetes als Diagnose ist zwar nur
retrospektiv zu stellen, aber in der Diabetes-Pro-
phylaxe zu postulieren, denn in der Rückschau der Krank-
heit zeigt sich ein dynamischer Ablauf der diabetischen
Krankheitsentwicklung. Das folgende Schema macht es
deutlich:

Jeder diagnostizierte Diabetes mellitus durchläuft alle
Phasen von der Konzeption bis zum Tod. Ein angenommener
Praedabetes läuft aber nicht notwendigerweise in einen
klinischen Diabetes mellitus ein.

(Modifiziertes Schema nach Oberdisse, s. folgende Seite).

Jeden der senkrechten Striche verstehe ich als exogenen
Faktor, der die Entwicklung bremsen oder fördern kann.
Diese exogenen Faktoren spielen mit die ausschlaggeben-
de Rolle in der Diabetes-mellitus-Entwicklung.

		normaler Zeitpunkt der Diagnosestellung		
↓ Konzeption	GTT normal	Diagnosestellung aus: Familien-Anamnese und Belastungstesten	Relativer Nüchtern-Blutzucker (D) Tolbut.-Test permanent erhöht	Polyurie Polydipsie Schwäche Gewichtsverlust permanente Hyperglykämie
		"Stress": GTT erniedrigt		
		latenter Diabetes latent-chemisch		akute Phase
Zeit →				
Praediabetes	endokrine metabolische Regulationsstörung	latenter Diabetes latent-chemisch	subklinisch	akute Phase
Genet. Defekt	Provokations-Belastungstest abnorm	Standard-Belastungstest abnorm		Nüchtern-, Glukosurie
Potentieller Diabetes mellitus	Diagnostizierbarer Diabetes mellitus	Hyperglykämie		

Modifiziert nach Oberdisse (1)

Legende: GTT = Glukose-Toleranz-Test
 (D) = Seite 48 unter Testkritik

Abgrenzung des Altersdiabetes vom juvenilen Diabetes

Wir kennen den jugendlichen Diabetes und den Altersdiabetes. Die Zusätze "jugendlich" und "Alter" kennzeichnen den Lebensabschnitt, in dem die Krankheit entdeckt wird. Die größte Einteilung wäre demnach die Erkrankung Jugendlicher und die Erkrankung Erwachsener. Mit dieser bloßen Einteilung macht man es sich nur etwas zu leicht, zumal, wie wir später sehen werden, gerade dieser Einteilung noch unterschiedliche funktionelle und pathophysiologische Erscheinungen zugrundeliegen.

Vergleichsweise kann man diese grobe Einteilung:

1. Diabetes der Jugendlichen (growth onset diabetes)
2. Diabetes der Erwachsenen (adult onset diabetes)

auch nach der Behandlungsart, nämlich der Therapie mit oder ohne Insulin bzw. das Ansprechen auf die Therapie kennzeichnen, nämlich der Insulinbedürftigkeit, was dem eigentlichen Problem näher kommt.

Die weltweite Diabetologie muß berücksichtigen, daß Wachstum und Entwicklung und Rebertät, und damit der Beginn des Erwachsenenalters, unterschiedlich sind. Deshalb entschloß sich die WHO zu einer Klassifikation, die sich auf das Alter bei der Diabetes Erkennung und nicht auf das Alter des Patienten bezieht:

1. Der Diabetes beginnt im Alter von 0 bis 14 Jahren (infantile or childhood diabetes).

Hierbei finden sich gewöhnlich schwere Initialsymptome; die Patienten werden schnell insulinabhängig.

2. Der Diabetes beginnt zwischen dem 15. und 24. Lebensjahr (young diabetes).

Die Patienten zeigen eine akute Manifestation der Symptome. Mit Insulinabhängigkeit muß gerechnet werden.

3. Der Diabetes beginnt im Alter von 25 bis 64 Jahren (adult diabetics).

Diese Art ist durch eine geringere Insulinabhängigkeit gekennzeichnet. Eine Insulintherapie muß nicht nötig sein. Jugendliche im Alter zwischen 20 und 25 Jahren, bei denen die Krankheit während ihrer Entwicklung begann, zählt man im allgemeinen zu der weit weniger insulinbedürftigen Gruppe der Erwachsenenendiabetiker.

4. Der Diabetes beginnt nach dem 65. Lebensjahr (elderly diabetics).

Dieser Diabetes ist nicht insulinabhängig, aber weist dafür diabetische Komplikationen wie Neuro- und Angiopathien auf.

Diese Alterseinteilung der Diabetesformen hat den Vorteil, daß sie mit den Nomenklaturvorschriften der WHO übereinstimmen. Das ist für Registrierungen und für Statistiken und Vergleiche natürlich sehr vorteilhaft.

Als nicht vom Alter abhängige Diabetesformen erkannte das Expertenkomitee der WHO noch folgende Diabetesklassifikationen:

1. Juveniler Typ des Diabetes (juvenile type diabetice).

Dieser Begriff umfaßt alle Diabetesfälle, die alle Altersstufen umfassen können mit dem besonderen Merkmal, daß sie Insulin nötig haben und auch zur Ketose neigen.

2. Brittle-Diabetes (labiler Diabetestyp)
3. Insulinresistenter Diabetes
4. Schwangerschaftsdiabetes
5. Endokriner Diabetes (z.B. Morbus Cushing)

6. Iatrogeneter Diabetes

Zu diesem Diabetesstyp führen z.B. Steroide und gewisse Diuretika.

Wie man sieht, ermöglicht die Insulinbedürftigkeit oder auch die Ursache und Schwere des Insulinmangels die Einordnung von fast allen an Diabetes Erkrankten in zwei große Verlaufsformen, nämlich:

1. in die absolute Insulinbedürftigkeit beim juvenilen Diabetes (growth onset diabetes)
2. und Altered diabetes (maturity onset diabetes) mit geringerer Insulinabhängigkeit.

Diese Unterteilung ist die einfachste und didaktisch am einprägsamsten und die Unterschiede sind am deutlichsten (Mehnert₄). Voraussetzung für beide ist die diabetische Erbanlage (Kuntz, Oberdisse₄), aus der sich entweder der eine oder andere Diabetesstyp entwickeln kann. Die Entwicklung beider Diabetesformen ist unterschiedlich, in pathophysiologischer, klinischer und später auch in therapeutischer Hinsicht.

1. Growth onset diabetes:

Wir finden diese seltenere Verlaufsform bei 10 bis 20 % der Diabetiker, und zwar vor allem bei astenisch-mageren Menschen. Die Diabetesentwicklung setzt akut mit ausgeprägten Symptomen ein. Kennzeichnend für diesen Diabetesstyp ist die Labilität der Stoffwechsellage mit einer Neigung zur Ketoacidose.

Bemerkenswert ist die ausgeprägte Insulinabhängigkeit der juvenilen Diabetiker, denn es handelt sich bei ihnen um einen absoluten Insulinmangel. Sulfonylharnstoffderivate sprechen auf den juvenilen Diabetes nicht an, da die B-Zellen als Substrat des Wirkungsmechanismus dieser oralen Antidiabetika vermindert sind (Kuntz). Diese

Verlaufsform findet man vor allem bei jüngeren Menschen und nur gelegentlich bei älteren Personen.

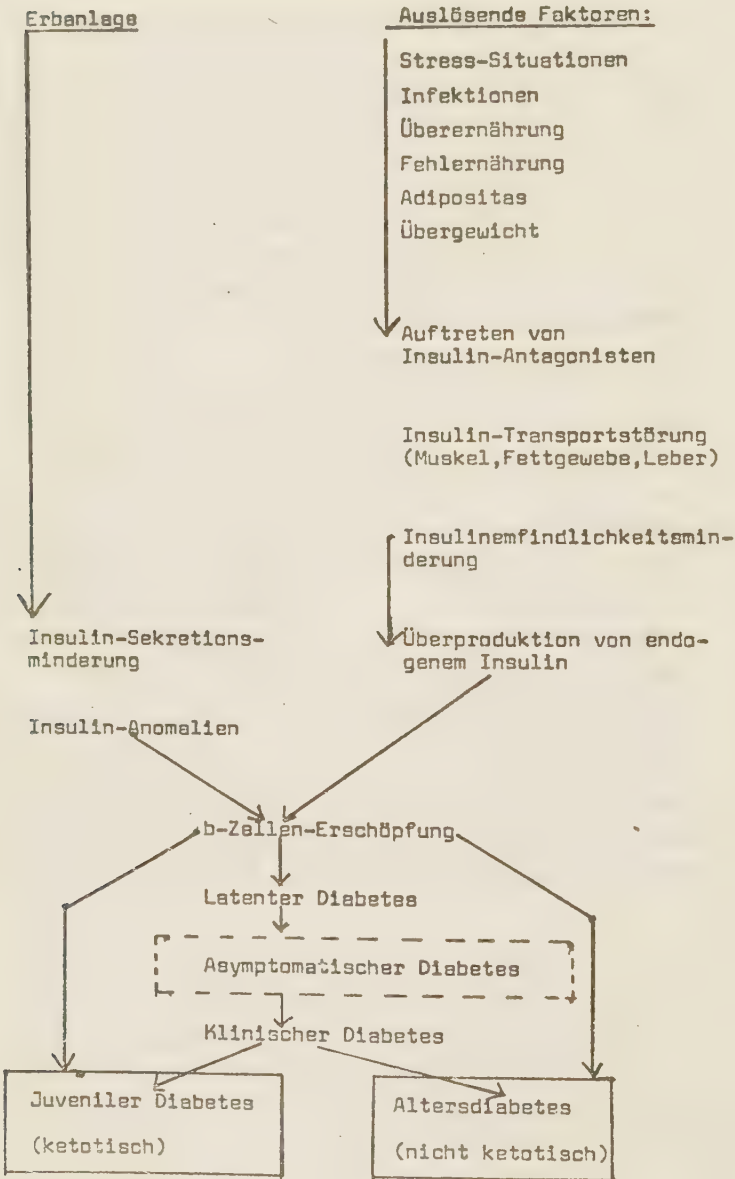
2. Maturity onset diabetes (Altersdiabetes):

Dieser Diabetestyp umfaßt die größte Zahl der Diabetiker, nämlich ungefähr 80 %. Der Altersdiabetes beginnt schleichend mit nur geringen Symptomen. Die Stoffwechsellaage ist meist recht stabil und die Neigung zur Ketoacidose fehlt. Der Altersdiabetes spricht gut auf Sulfonylharnstoffderivate an. Wir finden unter den Altersdiabetikern oft ältere Menschen mit stenisch-adipösem Körperbau und vor allem Frauen.

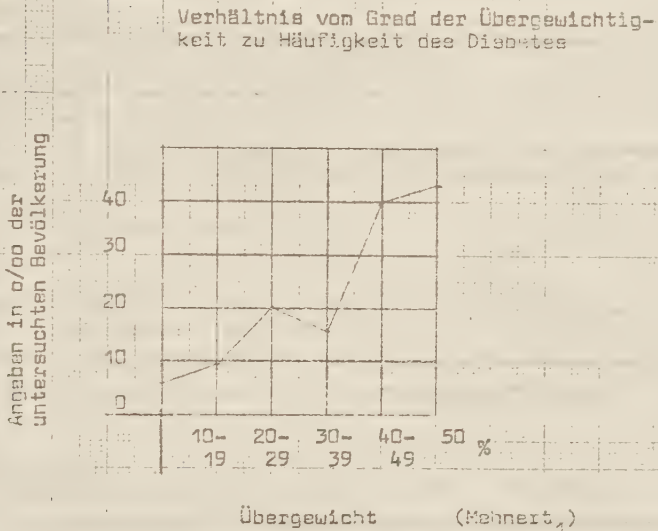
Übersichtstabelle: (nach Kuntz)

Juveniler -	Diabetes mellitus	Alters -
seltener: 10 - 20 %		häufig: 80 - 90 %
Astenisch-mager		sthenisch-adipös
akute Entwicklung		schleichend
Neigung zur Ketoacidose		kaum Ketoacidose
labile Stoffwechsellaage		stabile Stoffwechsellaage
ausgeprägte Insulinabhängigkeit		geringe Insulinabhängigkeit
Ansprechbarkeit auf Sulfonylharnstoffderivate		Ansprechbarkeit auf Sulfonylharnstoffderivate
nicht vorhanden		vorhanden
<u>Insulin im Pankreas:</u>		
fehlt		normal

Die Entwicklung zum juvenilen oder Altersdiabetes zeigt die folgende Tabelle: (Modifiziert von Kuntz nach Fankhauser)



Wie sehr gerade die Übergewichtigkeit eine Rolle spielt (Überernährung, Fehlernährung, Adipositas eingeschlossen), zeigt das Verhältnis vom Grad der Übergewichtigkeit zur Häufigkeit des Diabetes (Mehnert₁).



Der jugendliche Diabetes ist ein reiner Insulinmangeldiabetes mit starker Ketoseneigung, weil zuwenig exogenes Insulin da ist.

Wir sprechen deshalb besser von einem ketotischen Diabetes mellitus als von einem juvenilen Diabetes mellitus, da auch ältere Diabetiker (50 und mehr Jahre) alle Merkmale des ketotischen Typs haben können. Beim Alters- oder nichtketotischen Diabetes ist noch eine Reserve an endogenem Insulin vorhanden, die es nicht zu einer Ketose kommen läßt. Wichtig ist hierbei, noch zu bemerken, daß beim Altersdiabetiker kein absoluter Insulinmangel, sondern eine verminderte Insulinwirkung vorliegt.

Wer erkrankt an Diabetes mellitus?

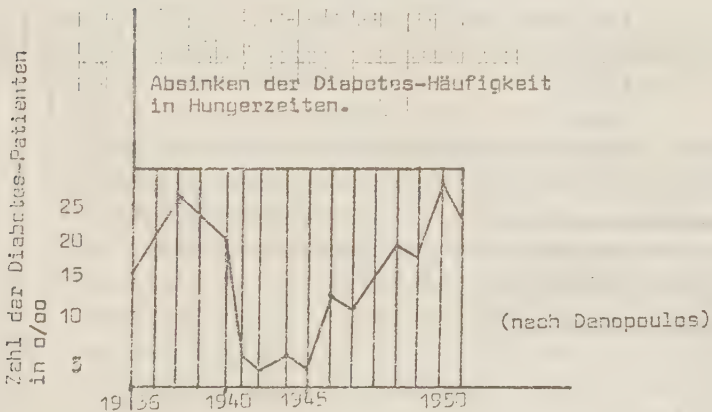
Der Diabetes mellitus ist eine Erbkrankheit. Deshalb muß man die Nachkommen von Diabetikern rechtzeitig erfassen und fortlaufend untersuchen, um diabetische Spätmanifestationen zu vermeiden. Bestimmte Verdachtsmomente sollen Hinweise auf den Diabetes mellitus geben.

Frehner postuliert, daß bei folgenden Kriterien der bedingte diagnostische Reflex "DIABETES?" ausgelöst werden soll:

1. Familiäre Belastung in der Anamnese
2. Aspekt des Patienten (Adipositas, Gesichtsrubeose, Xanthelasmen)
3. Vorzeitige Gefäßerkrankungen (z.B. arteriosklerotische Gefäßverschußkrankheit bei Frauen vor der Menopause, Nichtraucher, Normotonikern, Koronarsklerose, Myokardinfarkt)
4. Fettstoffwechselstörungen
5. Frauen, die Tot- oder Frühgeburten oder Kinder mit gehäuften Mißbildungen oder große Kinder (big babies mit mehr als 4.500 g) zur Welt gebracht haben.

Die Personen, die diese Verdachtsmomente aufweisen, muß man als diabetes suspekta Individuen bezeichnen und einer gezielten Untersuchung unterwerfen. Einer der wichtigsten Punkte unserer heutigen Wohlstandsgesellschaft dürfte wohl die Über- und Fehlernährung und damit verbunden das Übergewicht, und die Fettleibigkeit sein, die noch gefördert werden durch unsere technisierte Umwelt. Damit kommt es zum Diabetes als einer Krankheit des Wohlstandes. Das Übergewicht spielt eine besonders bedeutende Rolle für die Entwicklung des klinisch manifesten Diabetes (Joslin₁).

"Manger les moins possible" (Labhart) lehrten die Klassiker der Diabetologie im letzten Jahrhundert. 2/3 aller Diabetiker, das sind 80 % der erwachsenen Diabetiker, sind Übergewichtig. Lange bekannt ist der Zusammenhang zwischen Ernährung und Diabetes mellitus (WHO). Die Geschichte liefert konkrete Beweise, daß die Unterernährung oder die reguläre Ernährung den Erwachsenen vor einem Diabetes mellitus schützen kann. So wurde eine Besserung des diabetischen Zustandsbildes in Hungerzeiten und während der Belagerung von Städten im vergangenen Jahrhundert, z.B. Paris, festgestellt. Auch während des zweiten Weltkrieges zeigte sich ein Zurückgehen der Diabetesmortalität und - mortalität. Ein eindrucksvolles Beispiel dafür ist das Diagramm von Danopoulos, der das Absinken der Diabetes-mellitus-Häufigkeit während einer Hungerzeit beobachtete und mit den vorhergehenden und nachfolgenden "Wohlstandsphasen" verglich. War in den Jahren 1936 und 1938 noch ein deutliches Ansteigen der Zahl der Diabetes-Patienten zu vermerken, so sank diese Zahl schon im ersten Kriegsjahr 1939 ab, um bis 1944 weiter zu fallen auf niedrigste Werte, nämlich unter 5 o/oo. Erst nach Ende des Krieges und vor allem nach der Währungsreform zeigte sich wieder ein Emperschnellen auf Werte, die Danopoulos vor Kriegsausbruch aufzeichnete, nämlich 25 bis 30 o/oo.



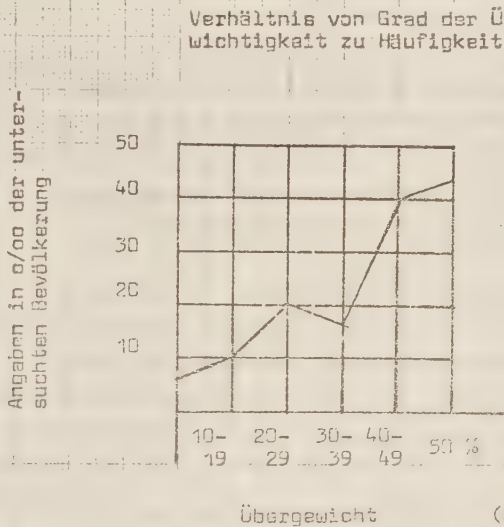
Diese Beobachtungen können als groß angelegtes fiktives Experiment dienen, vor allem die Abnahme der Zuckerkrankheit in den Nachkriegsjahren und ihr fast explosiver Anstieg nach der Nährungsreform. Das zeigt, wie wichtig der Ernährungsfaktor ist, indem er einen Diabetesausbruch verhindern oder begünstigen kann.

Ähnliche Schlüsse zog ~~umher~~ ^{Umber} und Gottstein 1946 in Berlin durch Vergleiche der Diabetes-Häufigkeit im wohlhabenden Charlottenburg mit 2,3 ‰ und in Altberlin, dem Arbeiterviertel, mit 1,2 bis 1,3 ‰.

Die Ernährung spielt also tatsächlich eine entscheidende Rolle in der Auslösung des Diabetes mellitus, wie Statistiken in der Kriegs- und Nachkriegszeit und die Vergleiche in Berlin zeigen. In Deutschland zeigte sich in den Kriegs- und Nachkriegsjahren nach amtlichen bayrischen Statistiken (Grafe) ein Rückgang der Diabetes-Häufigkeit von 34 %. In England fand sich (Grafe) sogar ein 40 %iger Rückgang. Ja selbst in der Schweiz war der Rückgang nach Fleisch deutlich nachweisbar, so daß dieser geradezu vom Diabetes mellitus als einer Krankheit des Wohlstandes sprach.

Als Lohlstandsfaktor ist, wie oben beschrieben, auch das Körpergewicht zu bemessen. Mit steigendem Körpergewicht steigt auch die Diabetes-Häufigkeit. Es muß hierbei eindeutig unterstrichen werden, daß die Diabetes-Häufigkeit vom Körpergewicht mitabhängt und nicht das Übergewicht von Diabetes. Nicht aufgrund des Diabetes mellitus kommt es zum Übergewichtssyndrom, sondern aufgrund des Übergewichtes und der Fettleibigkeit kommt es zur Ausbildung des Diabetes mellitus. Es wird diskutiert, daß evtl. beide, Übergewicht und Diabetes bzw. die Anlage dazu, auf einer gemeinsamen genetischen Störung beruhen bzw. auf einem gemeinsamen Gen lokalisiert sind. Allgemein gesagt:

Die Fettleibigkeit als Stoffwechsel- und Genstörung beherbergt den diabetischen Erbschaden in sich (Labhart). Für diese These sprechen auch die Erfolge der modernen Therapie, nämlich die Gewichtsreduktion fettstüchtiger Diabetiker durch Sprudelkuren und Fasten (Peters). Der Diabetes mellitus verschwindet bei entsprechender Gewichtsreduktion (Labhart).



Übergewicht ist nach Knick (1) als diabetogene Noxe mit ausschlaggebenden Charakter zu bewerten. Übergewicht spielt für den Typ des Alterediabetes in Verbindung mit Fettleibigkeit eine determinierende Rolle. Oberdisse (1) betont die enge Beziehung zwischen Fettleibigkeit und Diabetes. Nach Literaturstatistiken ist der neu entdeckte Diabetes sehr häufig, nämlich in 80 % mit Übergewicht und in ungefähr 50 % mit Fettleibigkeit

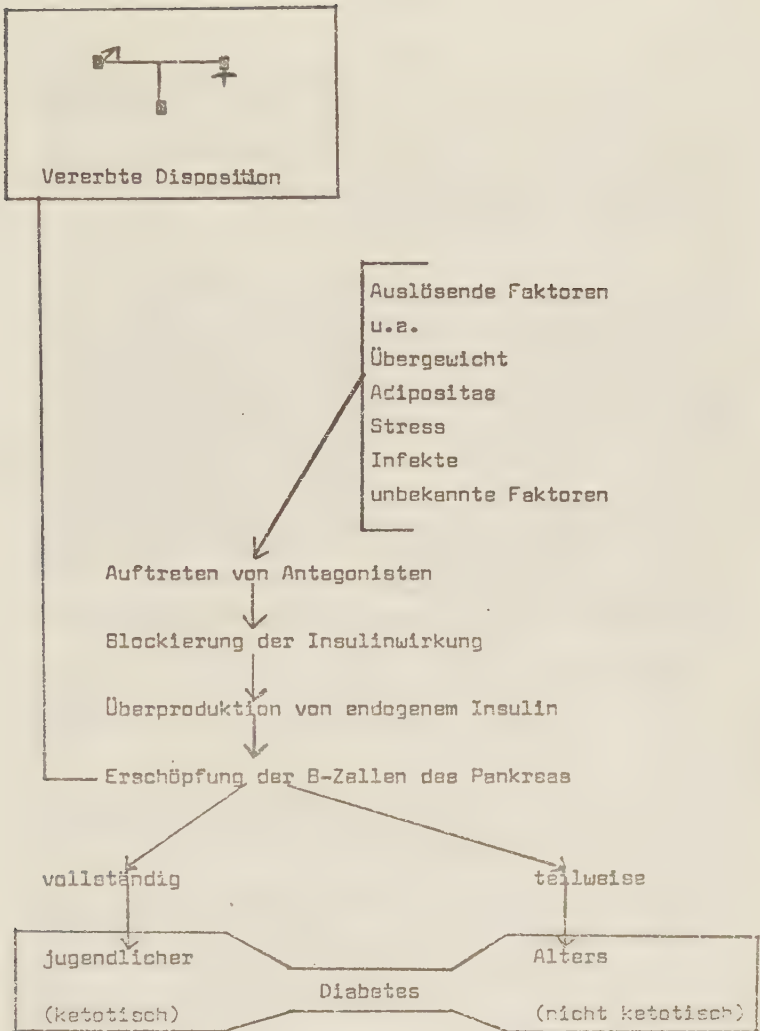
verbunden (Oberdiss₁). Das Expertenkomitee der WHO berichtet, daß in hoch zivilisierten - also Wohlstandsgebieten - Fettleibigkeit zu Diabetes führt:

Die jährliche Mortalitätsziffer an Diabetes mellitus in den USA für Männer über 45 Jahre und einem Übergewicht von 23 kg betrug 136 auf 100 000, aber nur 6 auf 100 000 für solche mit Untergewicht (WHO₁). Ein weiterer wesentlicher Faktor, der dazu kommt, muß ebenso beachtet werden:

Der Einsatz leistungsfähiger Maschinen führt zu einer Verkümmern der Muskulatur. Der Mensch im Industriestaat verrichtet in der Regel fast alle Tätigkeiten nur noch im Sitzen, so daß der Kalorienbedarf gegenüber einer körperlichen Tätigkeit erniedrigt ist. Deshalb können Kraus und Raab mit Recht von einer "hypokinetischen Krankheit" sprechen "(Kraus und Raab 1964).

Die Arbeiten von Bartelheimer und Fankhauser und Knick (1) zeigen eindeutig, daß diese genannten Kriterien rein exogene Faktoren darstellen, die nur dann als diabetogene Noxe wirken, wenn die Anlage zum Diabetes mellitus vorhanden ist, also eine vererbte Disposition besteht und daß der exogene Faktor nur die auslösende Ursache darstellt (Kuntz).

Das folgende Schema macht die Entwicklung zum Diabetes hin noch einmal deutlich.



nach Fankhauser

Die vorliegende Tabelle zeigt, daß der Ausbruch des jugendlichen Diabetes von endogenen schicksalsmäßigen Faktoren bestimmt ist. Der viel häufigere Altersdiabetes wird jedoch neben der erblichen Anlage vor allem durch die Umwelt bestimmt (Labhart).

"It is gluttony more than genes with causes us to degenerate", es sei mehr die Schlemmerei als die Gene, die uns degenerieren ließen, schließt der Leitartikel zu einer genetischen Diabetesstudie in Birmingham (Labhart). Daraus folgt, daß das Leben in und mit unserer technischen Umwelt aus der Diabetesanlage die Krankheit macht und bedeutet, daß bei dem Erbleiden Diabetes vor der manifesten Stoffwechselstörung eine längere Phase der Latenz besteht. Im genetischen Sinne korrekt kann daher nur die Definition von Mehnert sein:

Der Diabetes eines Individuums beginnt bereits mit der Konzeption (Mehnert₁).

Genetik:

Statistiken bekannter Diabetologen zeigen, daß der Diabetes nicht wahllos eine Person befällt und bei ihr rein zufällig auftritt, sondern daß nur ganz bestimmte Personenkreise mit bemerkenswerter Regelmäßigkeit betroffen werden (Kuntz). Nach den heutigen Erkenntnissen ist man sicher, daß es sich beim Diabetes mellitus um ein Erb-leiden handelt, daß aber exogene Faktoren eine wesentliche Mitauslösungsursache des Diabetes darstellen. Die familiäre Häufung der Zuckerkrankheit ist seit Jahrhunderten bekannt, aber erst 1933 gelang es Pincus und White, dies auch statistisch zu sichern. Genetiker versuchten daraufhin den Erbgang des Diabetes zu erfassen.

Die teilweise Resignation und unterschiedlichen Auffassungen verschiedener Autoren umschreibt Neel (2) 1965:

Die Schwierigkeiten, die sich der Erfassung des Erbganges des Diabetes mellitus entgegenstellen, sind dem Genetiker recht eigentlich ein Albtraum".

Nach den Ergebnissen der Zwillingsforschung handelt es sich beim Diabetes mellitus um eine Erbkrankheit.

"Für die große Bedeutung des Erbfaktors bei der Entstehung der Zuckerkrankheit spricht die Tatsache, daß 63 % der eineiigen Zwillinge erkranken, von den zweieiigen nur 13 %" (Oberdisse₁).

Aber das sind genetische Sonderfälle. Bei anderen Personen ist es im Augenblick noch nicht möglich, Träger einer diabetischen Erbanlage festzustellen. Auch kann man nur sehr beschränkt voraussagen, welche Personen im Laufe ihres Lebens eine diabetische Stoffwechsellage entwickeln werden.

Somit entstehen viele Hypothesen, die teils recht anschaulich sind, aber alle noch der Bestätigung bedürfen.

Viele verschiedene genetische Mechanismen werden diskutiert, auch sowohl eine rezessive, dominante und multifaktorielle Vererbung. Beim juvenilen Diabetes mellitus wird das Vorliegen eines "abberant major gene in homozygots" diskutiert, während der mildere Altersdiabetes "develops in heterozygots" (Grönberg).

Camidge (1928, 1934) beobachtete 1000 Diabetesfälle und fand 396 familienbezogene Erkrankungen. Das entspricht ungefähr 30 %. In seinen Arbeiten versuchte er, die Ergebnisse zu klassifizieren und folgerte, daß der rezessive Typus sich eher entwickle als der dominante.

Daraus folgt:

Früher Diabetes mellitus = rezessives Gen (Homozygotie)

Altersdiabetes = dominantes Gen ("different")

Hanhart (1939, 1947, 1950, 1951, 1953) spricht sich nach seinen Familienuntersuchungen für einen rezessiven Erbgang des Diabetes aus.

Penrose und Watson (1945) sehen den Diabetes mellitus in erster Linie durch ein autosomal dominantes Gen bedingt, aber daneben existiere noch ein zweites modifiziertes geschlechtsabhängiges (rezessives Gen).

Joslin (2) spricht sich 1953 für einen rezessiven Erbgang aus.

Simpson (1, 2) führte 1964 eine genetische Analyse bei 2645 Patienten durch und kam zu dem Schluß einer multifaktoriellen Vererbung.

Über die Abschätzung des genetischen Erkrankungsrisikos hat sich vor allem Steinberg (1, 2) bemüht. Er geht davon aus, daß die diabetische Erbanlage durch ein einheit-

liches Gen ausgezeichnet wird, der Erbmodus rezessiv ist und bei klinischer Erkrankung Homozygotie besteht.

Günther spricht sich 1963 gegen einen einfachen rezessiven und eher für einen unregelmäßigen dominanten Erbgang aus.

Knick (1) (1966) sieht in der Diabetogenese eine multifaktorielle genetische Störung.

Coatam (1964) spricht sich für einen einfachen rezessiven Erbgang aus.

Kübblerling (1969) verwirft nach eigenen Untersuchungen die Theorien, die ein einziges Gen für alle Formen des Diabetes verantwortlich machen. Kübblerlings Befunde unterstützen die Hypothese der dominanten Vererbung des Altersdiabetes und der rezessiven Vererbung des juvenilen Diabetes.

Viele Autoren sprechen sich für einen rezessiven Erbgang aus:

Nur der Homozygote ist Anlageträger und kann an Diabetes mellitus erkranken. Ob nun allerdings nur ein Gen (Steinberg, 1, 2) oder mehrere Gene verschiedener Lokalisationen in den Chromosomen zusammentreffen müssen, ist zur Zeit nicht entschieden (Post 1962, Simpson 1964, Neel 1965), auch nicht, ob die Schwere des Diabetes mellitus davon abhängt, ob ein Gen oder ein kompletter Satz diabetogener Gene vorliegt (Clarke 1961).

Kübblerling (1969) wendet sich nach seinen eigenen Untersuchungen gegen den rezessiven Erbgang. Als Zahlenbeispiel sei genannt, daß die Kinder der Altersdiabetiker ungefähr die gleich hohe Erkrankungsziffer wie die Geschwister der Altersdiabetiker aufwiesen, nämlich 33,4 %. Diese Zahlen sind nach seiner Meinung mit dominanter und

multifaktorieller Vererbung gut, mit rezessiver Vererbung dagegen kaum zu vereinbaren.

Kuntz kann die vorgenannten Auffassungen etwas präzisieren und miteinander verbinden, indem er fordert, daß sich die Diabetesanlage sowohl rezessiv als auch dominant mit jedoch unterschiedlicher Penetranz überträgt. Daher darf angenommen werden, daß sich die Diabetesanlage aus zahlreichen unterschiedlich starken diabetogen-wirksamen Faktoren zusammensetzt, die auf mehrere Gene verteilt sind. Das bedeutet:

Je häufiger solche genetisch fixierten Faktoren zusammen-treffen, umso ausgeprägter wird in diesem Erbgang die diabetische Penetranz sein. Diese multifaktorielle genetisch fixierte Diabetesanlage setzt einen gleichzeitigen Defekt mehrerer Gene voraus (Kübblerling 1969) ., und sie kann in einem homozygoten Erbgang, und dann natürlich dominant oder (Simpson 1964, 1 u.2) in einem heterozygoten Erbgang, hierbei jedoch dominant oder (autosomal) rezessiv (mit jedoch hoher Penetranz) übertragen werden.

Der gesamte Erbmodus ist also wahrscheinlich viel komplexer als bisher angenommen wurde.

Altersabhängigkeit der Testverfahren

Mehnert (3) fand 1967 bei der Münchener Früherfassungsaktion des Diabetes mellitus, daß jenseits des 65. Lebensjahres bei Männern und Frauen mit ungefähr 10 % manifesten Zuckerkranken zu rechnen ist. Man muß also bei alten Menschen mit einem hohen Prozentsatz mit einem gestörten Glukosestoffwechsel bzw. einer diabetischen Stoffwechsellage rechnen. Aufgrund dieser hohen Werte diskutiert Mehnert (3) eine "physiologische Glukose-Toleranz-Verschlechterung im Alter", die man nicht als Diabetes mellitus bezeichnen darf. Deshalb werden auch bei Knick (2) und Schettler die Grenzwerte der Glukose-Toleranz-Teste auf Erwachsene bis zum 50. Lebensjahr bezogen. So konnte auch Koller eine deutliche Altersabhängigkeit der Befunde nach Glukosebelastung aufzeigen.

Im höheren Alter liegen die Belastungswerte generell höher. Die Altersabhängigkeit der Testverfahren gilt auch für die anderen Belastungsverfahren, wie den Tolerantidtest (Knick₂).

Aus diesem Grunde forderte Andres 1966, daß die Belastbarkeit eines Patienten in seiner vorliegenden Altersgruppe zu bestimmen sei. Denn nach den Untersuchungsreihen des National Institut of Health wiesen die Hälfte der älteren Probanden abnorme Glukosebelastungsquoten auf. Andres konstruierte ein Nomogramm, in dem sich ein Individuum in Beziehung zu seiner Altersgruppe einordnen läßt.

Streeten stellte 1965 fest, daß die verminderte Glukosetoleranz alter Menschen weder auf gastrointestinale Resorptionsstörungen noch auf eine verminderte Insulinsekretion des Pankreas zurückzuführen sei, sondern daß vielmehr eine vermehrte Wirksamkeit von Insulinantagonisten anzunehmen ist.

Adlung, Otte und Uthgenannt messen der im Alter zu beobachtenden niedrigen Kohlehydrattoleranz aufgrund eines relativen und absoluten Insulinmangels eine entscheidende Bedeutung zu. Die Verwertung oral oder intravenös zugeführter Glukose verschlechtert sich mit zunehmendem Alter. Das ist wiederholt bestätigt worden. Als Ursachen kommen eine verringerte Glukoseaufnahme der Leber und der peripheren Gewebe, eine Insuffizienz des endokrinen Pankreas und eine mit dem Alter zunehmende Insulinresistenz bzw. erhöhte Konzentration von Insulinantagonisten in Frage. Adlung, Otte und Uthgenannt kamen zu dem Ergebnis, daß die Entwicklung des Altersdiabetes nicht allein vom Ausmaß der Insulinsekretion, sondern ebenso von einer genetisch festgelegten unterschiedlichen Insulinempfindlichkeit oder dem Auftreten von Insulinantagonisten abhängt. Der Befund der niedrigen Kohlehydrattoleranz im Alter hat keinen unbedingten Krankheitswert. Ebenso darf in geringen Insulinbildung und der Sekretionsstarre des endokrinen Pankreas nicht mehr als ein natürlicher Vorgang gesehen werden. Die Injektion großer Mengen Glukose ist unphysiologisch. So sind die unterschiedlichen in den Grenzbereich fallenden Werte zu erklären.

Als Maßstab des alten, nichtdiabetischen Menschen ist die Insulinbildung wahrscheinlich völlig ausreichend. (Adlung, Otte und Uthgenannt).

Streeten folgerte daraus, daß Glukosebelastungen bei älteren Menschen nur von begrenztem Wert seien. Trotzdem ist damit das Problem der Diabetesmorbilität nicht gelöst. Denn es ist doch bemerkenswert, die Zunahme der Diabetesmorbilität bei Patienten, die im 7. Lebensjahrzehnt stehen oder älter sind, zu beobachten (Seige).

Trautwein berichtet, daß die Glukosetoleranz bei gesunden Personen weder nach oraler noch nach intravenöser Belastung durch das Lebensalter beeinflußt wird.

Yazdanfar kam sogar zu dem Ergebnis, daß die nachlassende Glukosetoleranz wenigstens bis zum 60. Lebensjahr vernachlässigt werden kann. Bezüglich des Tolbutamid-

testes konnte er bei der Aufteilung der Versuchspersonen nach Lebensalter keine signifikante Differenz der Mittelwerte nachweisen. Darin wird er von Teuscher bestätigt, der feststellt, daß bei fortgeschrittenem Alter der Glukosetoleranztest pathologisch ausfallen kann, da im allgemeinen die gleichen Kriterien für die Interpretation der Zuckerbelastungskurven für jede Altersklasse angewendet werden. Teuscher ist der Auffassung, daß mit dem Tolbutamidtest Fälle von pathologischer Glukosebelastung bei vorliegendem Diabetes mellitus von nichtdiabetischen pathologischen Kurven differenziert werden können.

Das ist auch wieder ein Hinweis darauf, daß der Tolbutamidtest an Spezifität den anderen Prüfmethode n eindeutig überlegen ist (Pietschmann).

In die Überlegungen über den Alterswert der Belastungsteste geht auch der Nüchternblutzucker mit ein. Das Laboratorium der Zentralstelle für Diabetes und Stoffwechselkrankheiten in Berlin zeigte ein Ansteigen des Nüchternblutzuckers vom 20. bis zum 39. Lebensjahr auf. Mit dem Alter verändert sich also auch der Nüchternblutzucker. Deshalb wurden von diesem Institut altersabhängige Grenzen des sicher für einen Diabetes mellitus sprechenden Nüchternblutzuckers vorgeschlagen, da sich die bisher für alle Altersstufen angenommene kritische Grenze von 130 mg % nicht aufrechterhalten ließ (Honigmann und Rost).

Eine Berliner Diabetes Aktion im Jahre 1965/66 ergab im Screening wie bei der Nachuntersuchung mit zunehmendem Lebensalter häufiger eine Glukosetoleranzminderung (Gutsche). Dieses wurde besonders jenseits des 50. Lebensjahres deutlich.

Ganz besonders deutlich war der Anstieg der Glukosetoleranzminderung bei den Frauen festzustellen. Auch bei der Nachuntersuchung zeigte sich, daß mit zunehmendem Alter die Tendenz zur Glukosetoleranzminderung zunahm (Gutsche).

Der Nüchternblutzuckerwert erhöht sich durchschnittlich vom 60. Lebensjahr ab pro Dezennium um ungefähr 13 mg % (Knick₃). Bei Adlung, Otte und Uthgenannt lagen die Nüchternblutzuckerwerte bei jugendlichen Versuchspersonen (15 bis 31 Jahre) um durchschnittlich 13 mg % niedriger als bei älteren Probanden (62 bis 79 Jahre). Gegen die "Verschlechterung" der Glukosetoleranz im Alter stellt sich Dieterle, der das höhere Lebensalter nicht als diabetogene Noxe betrachtet. Allerdings ist der manifeste Diabetes mellitus im vorgerückten Alter häufiger als in jüngeren Jahren. Dem entspricht aber, daß die diabetogenen Belastungsfaktoren (Adipositas, Lebererkrankungen, Stress-Situationen, hormonelle Faktoren, Infektionen usw.) im Alter an Häufigkeit zunehmen.

Mehnert (3) unterstreicht ausdrücklich, daß Menschen - gleichgültig, welchen Lebensalters - mit einer pathologischen Glukosetoleranzkurve Diabetiker sind, denn Mehnert kann aufzeigen, daß Menschen im hohen Alter mit einer latenten diabetischen Stoffwechsellage später wesentlich öfter einen manifesten Diabetes mit allen Komplikationen entwickeln als gleichaltrige Menschen mit einem normalen Glukosetoleranztest. Deshalb ist es auch nicht anzuraten, eine Alterskorrektur der Blutzuckerwerte dem Alter entsprechend vorzunehmen (Mehnert₃). Das konnte auch Knick (3) in einer 10-jährigen Untersuchungsreihe beweisen, in der sowohl das Alterekorrekturverfahren sowie das Trennwertverfahren im Tolbutamidtest angewendet wurde. Dabei ergaben sich in den Altersnomogrammen viel zu wenig pathologische Testeinstufungen. Als Bewertungskriterium wurde das Auftreten eines klinisch gesicherten manifesten Diabetes gewertet. Nach Knick (3) verschleiern Nomogramme den Sachverhalt.

Die notwendige Konsequenz daraus ist also:

Jeden Menschen mit einer beeinträchtigten Glukosetoleranz einer entsprechenden Therapie zuzuführen (Mehnert₃).

Ausgangssituation, Brief an die Nachkommen,
Fragebogenaktion

Es sollen hier die Nachkommen von bekannten Diabetikern untersucht und erfaßt werden. Es geht um die Frage, ob die Kinder oder Kindeskinde eines Diabetikers schon einen erfaßbaren manifesten Diabetes oder einen latenten Diabetes mellitus haben.

Die Ausgangssituation war ein Alterskrankenhaus, das Städtische Krankenhaus für chronisch und alte Kranke, mit sehr alten Patienten. Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug bei Frauen 78,49 und bei Männern 76,56 Jahre (Falck₁).

Um die Kinder bzw. Kindeskinde der bekannten Diabetiker zu erfassen, wurde per Post ein Brief an sie mit der Aufforderung verschickt, sich zu einer bestimmten Zeit im Labor des Städtischen Bürgerhaus-Hospitals zur Untersuchung einzufinden. In dem Schreiben wurde außerdem auf die Wichtigkeit der Diabeteserkennung hingewiesen und bemerkt, daß es sich beim Diabetes um eine erbliche Stoffwechselkrankheit handelt, die vom Laien schwer zu erkennen ist und deren Symptome oft unzureichend gedeutet werden. Der Brief enthielt alle nötigen Angaben und -Erläuterungen, die der zu untersuchende Patient vor der Untersuchung wissen muß (Anlage: Brief).

Für den eigentlichen Untersuchungsgang wurde ein Dokumentationsbogen entworfen, der sich an das Standarduntersuchungsschema der internationalen Diabetesförderung anlehnt (Schliack, 1958) (Anlage: Fragebogen).

Der Fragebogen enthält die wichtigsten anamnestischen Daten wie Name, Geschlecht, Alter, Beruf, Gewicht, Größe, Diabetes in der Blutsverwandschaft, die Adresse

Untersuchungsbogen:

1. Patient: (des Städt. Bürgerhaus-Hospitals)
bzw. untersuchte Person mit weiterem Verwandtschaftsverhältnis:

Name	Vorname	Geburtsdatum
Adresse		
Beruf	Familienstand	
Kinder		
Todesalter		
<u>Diabetesmanifestationsalter</u>		
evtl. Komplikationen		
Adressen der nächsten Angehörigen		
Hausarzt		

Nüchtern BZ
Nüchtern Urin
Tolbutamid-Test: 20 min
30 min

-
2. Zu untersuchende Person:

Name	Vorname	Geburtsdatum
Verwandtschaftsverhältnis zu 1.)		
Adresse	Beruf	Familienstand
Kinder		
Hausarzt		
weitere nächste Angehörige mit Adressen		

-
3. Zu 2.) Leiden

Größe	Gewicht
Konstitutionstyp	Ernährungszustand
Adipositas	Durst
Medikamente	
Fam. Erkrankungen, Angaben über betroffene Person	

-
4. Testergebnisse von 2.): Tolbutamid-Test:

Nüchtern BZ	nach 20 min
	nach 30 min

Was wurde vor Testbeginn gemacht?

sowie die Fragen über den an Diabetes erkrankten Eltern-
teil. In dem Fragebogen wurde auch Wert gelegt auf Trink-
und Essgewohnheiten, auf Gewichtsverhalten, Adipositas
und Übergewicht. Bei jedem Patienten wurde nach Tabel-
len (Farbwerke Hoechst) das Normgewicht bestimmt und
die abweichenden Übergewichte in Kilogramm Übergewicht
notiert. Der letzte Abschnitt des Fragebogens dient der
Notierung des relativen Nüchternblutzuckers (RNBZ) und
der Ergebnisse und Auswertung des Tolbutamid-Testes.

Die Patienten

Im Mittelpunkt dieser Untersuchungsreihe stand die Frage nach der Vererblichkeit des Altersdiabetes und die evtl. frühere Manifestation des Diabetes mellitus bei den Nachkommen.

Die Ausgangssituation stellten Patienten der Inneren Abteilung eines Alterskrankenhauses, des Städtischen Krankenhauses für chronisch und alte Kranke Berlin, (Chefärztin Prof. Dr. Ingeborg Falck), bei denen eine Zuckerkrankheit bekannt war bzw. ist.

Anhand der Krankenblätter bzw. Krankengeschichten wurden die Anschriften der nächsten Verwandten ermittelt. Aus der Krankengeschichte konnte ebenfalls das Alter des Patienten zur Zeit der Diabeteserkrankung entnommen werden. Dieses Erkennungsalter der Ausgangsgeneration (also hier der Eltern) bildete die Bezugsgrundlage zur Feststellung einer Vorverschiebung der Diabetes-Manifestation.

Ganz allgemein gesehen lag das Alter der Ausgangspatienten, also der ersten Generation, zum Zeitpunkt ihrer Diabeteserkennung, bei 50 Jahren und mehr. Man muß hier darauf aufmerksam machen, daß das Durchschnittsalter der Patienten der Klinik für Frauen 1971 78,49 Jahre und für Männer 1971 76,56 Jahre betrug (Falck₁). Das sind Zahlen, die sich seit 1963 nur wenig geändert haben:

Durchschnittsalter
für Frauen:

Durchschnittsalter
für Männer:

1964	77,48	75,08	
1967	78,18	76,22	Jahre
1970	78,13	73,79	(Falck ₁)
1971	78,49	76,56	

Anzahl der bekannten Diabetiker,
von denen die Nachkommen untersucht wurden

10

9

8

7

6

5

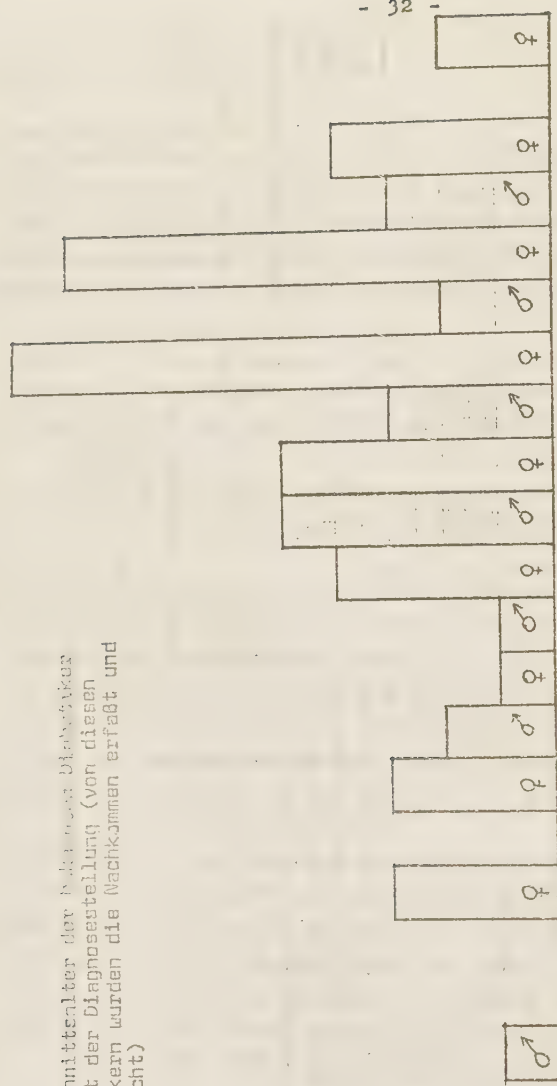
4

3

2

1

Durchschnittsalter der bekannten Diabetiker
zur Zeit der Diagnosestellung (von diesen
Diabetikern wurden die Nachkommen erfaßt und
untersucht)



- 32 -

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

Jahre

Bei einer Bevölkerungszahl von 2,11 Mill. (West-Berlin) beträgt der Anteil der Über 65-jährigen Bürger der Stadt 21,6 % (Stand Mai 1971) (Falck₁). Aufgrund des hohen Durchschnittsalters der Ausgangspatienten und des Bekanntseins des Erkennungsalters der Diabeteserkrankung war es möglich, eine altersmäßig breitgefächerte Nachkommengeneration zu erfassen und zu untersuchen. Das Durchschnittsalter zur Zeit der Diabeteserkennung betrug in der ersten Generation 69,98 Jahre.

Die Differenz von fast 10 Jahren zum Durchschnittsalter der Patienten des Städtischen Bürgerhaus-Hospitals liegt darin, daß bei vielen Patienten der Diabetes schon länger bekannt war, als sie in die Klinik aufgenommen wurden.

Ist die Elterngeneration durchschnittlich fast 70 Jahre alt, so muß die Kindergeneration durchschnittlich zwischen 30 bis 50 Jahre alt sein, wenn man bedenkt, daß vor 40 bis 50 Jahren die meisten Frauen mit 19 oder 20 Jahren heirateten und auch in diesem Alter ihre ersten Kinder bekamen. Nach dieser Aufstellung und Voraussetzung müßten dann auch die Kindesinder, also hier die dritte Generation, zu erfassen sein, und sich in einem Alter zwischen 20 bis 30 Jahren befinden.

Diese Prämissen sind wichtig, um ein frühes Bekanntwerden des Diabetes mellitus in der zweiten bzw. dritten Generation zu ermitteln.

Anhand einer Kartei des Krankengeschichtenarchivs des Städtischen Bürgerhaus-Hospitals wurden die Krankengeschichten der Patienten herausgesucht, bei denen ein Diabetes mellitus schon länger bekannt war oder während des Klinikaufenthaltes entdeckt wurde. So war es möglich, auch sicher nur die Krankengeschichten von Patienten durchzuarbeiten, die einen Altersdiabetes hatten.

Erfaßt wurden:

Name, Vorname, Geburtsdatum, Entlassungstag bzw. Sterbetag des Patienten und den Zeitpunkt der Diabeteserkennung.

Die Krankengeschichte gab weiterhin Auskunft über Name und Adressen der nächsten Angehörigen (zumeist deren Kinder oder Ehegatten) bzw. der Personen, die sich um den Patienten kümmerten. Diese Einzelheiten wurden alle auf eine Karteikarte geschrieben, um einen schnellen Überblick zu haben. Bei Frauen wurde noch die Anzahl der Geburten notiert. Auffälligkeiten bei Nachforschungen nach den Nachkommen oder Gespräche mit ihnen oder sonstige Besonderheiten wurden in das jeweilige Karteiblatt notiert. Das gewährte einen sicheren und schnellen Überblick über jeden einzelnen Patienten und seine Nachkommenschaft.

Insgesamt wurden 400 Krankengeschichten durchgearbeitet. Bei einer durchschnittlichen Kinderzahl von 2 bis 3 Kindern hätte man in der zweiten Generation 800 bis 1200 Personen untersuchen können. Diese Rechnung ging deshalb nicht ganz auf, da

1. viele Patienten keine Kinder hatten,
2. viele Kinder in der Bundesrepublik lebten,
3. viele Kinder in der DDR lebten.

Von den 400 Diabetikern, die aus den Krankengeschichten von 1966 bis 1971 herausgesucht wurden, hatten 178 keine Kinder, bzw. gab es im Krankenblatt oder in der Krankengeschichte keine Angaben über die Kinder, denn es sind weitgehend soziale Gründe, also fehlende Pflegemöglichkeiten oder Pflegewilligkeiten durch die eigene Familie oder sogar ausgeprägtes Desinteresse seinen eigenen Eltern gegenüber, die Ursache für den Krankenhausaufenthalt. Das sind immerhin 44,5 %, also fast die Hälfte der Fälle.

Es bleiben noch 222 Patienten, deren Nachkommen untersucht werden könnten.

Nicht erfaßbar waren die Nachkommen, die sich in Westdeutschland, der DDR oder im Ausland aufhielten. Durch Briefwechsel und Aussagen von anderen nahen Verwandten in Berlin konnte aber oft eine Abklärung über ihren Aufenthaltsort gefunden werden.

Es waren insgesamt 25 Personen aus der 2. Generation und 7 Personen aus der 3. Generation, die nicht angeschrieben wurden, da sie nicht in Berlin zu erreichen waren. Davon waren in der 2. Generation 17 in Westdeutschland,
6 in der DDR,
2 im Ausland.

Das macht eine Summe von 25 Personen der 2. Generation, deren Adresse zwar bekannt war, aber die nicht zur Untersuchung aufgefordert wurden, da sie zu weit entfernt vom Untersuchungsort waren.

Von der 3. Generation waren davon
5 in Westdeutschland,
2 im Ausland.

Das macht eine Summe von 7 Personen der 3. Generation, deren Adresse zwar bekannt war, die aber nicht zur Untersuchung aufgefordert wurden, da sie zu weit entfernt vom Untersuchungsort waren.

Insgesamt wurden 285 Personen angeschrieben. Von diesen 285 Personen kamen 100. Das sind 35,09 %.

Davon waren 70 Personen aus der 2. und 30 Personen aus der 3. Generation.

Jeder Nachkomme erhielt den oben zitierten Brief mit der Bitte, sich im Labor des Städtischen Krankenhauses für chronisch und alte Kranke einzufinden.

Bei den telefonisch erreichbaren Personen wurde angerufen, um sie durch das Gespräch auf die Wichtigkeit dieser Aktion hinzuweisen.

Insgesamt wurden 285 Nachkommen angeschrieben. Davon waren 230 aus der 2. Generation und 55 aus der 3. Generation. 70 aus der 2. Generation und 30 aus der 3. Generation kamen zur Untersuchung. Verbleiben also noch 160 aus der 2. Generation und 25 aus der 3. Generation, die nicht zur Untersuchung erschienen sind.

Von den 160 Personen aus der 2. Generation waren:

79 ohne Angabe von Gründen oder eine Absage zum vorgeschlagenen Termin nicht erschienen,

31 unbekannt verzogen bzw. Empfänger unbekannt,
8 verstorben,

26 in der Lage, Gründe für die Nichtteilnahme am Test zu finden,

10 hatten kein Interesse,

11 hatten ähnlichen Zuckertest schon mal gemacht und sahen für einen zweiten keine zwingende Notwendigkeit,

4 überließen die Entscheidung über eine Testteilnahme ihrem Hausarzt, der aber nach Anschreiben nicht antwortete bzw. auch nach einem Telefonat den Test ablehnte,

1 Patient gab offen zu, vor dem Test Angst zu haben,

13 Patienten Diabetiker, die den Test nicht mitmachen wollten,

3 Patienten nur bereit, sich den Nüchternwert bestimmen zu lassen.

Das ergibt eine Summe von 160 Nachkommen in der 2. Generation, die für eine weitere Begutachtung nicht in Frage kommen. Von 285 angeschriebenen Personen sind das 56,14 %.

Von den 25 Personen aus der 3. Generation waren:

- 16 ohne Angabe von Gründen oder eine Absage zum vorgeschlagenen Termin nicht erschienen,
- 2 zum Untersuchungszeitpunkt schwanger,
- 5 unbekannt verzogen bzw. Empfänger unbekannt,
- 2 gaben an, den Test schon mal gemacht zu haben. Sie sahen keine Notwendigkeit, ihn zu wiederholen.

Das ergibt eine Summe von 25 Nachkommen aus der 3. Generation, die nicht untersucht werden konnten. Von 285 angeschriebenen Nachkommen sind das 8,77 %.

Insgesamt sind aus beiden Generationen 185 Personen nicht erschienen. Das sind insgesamt 64,91 % (von 285 Nachkommen).

Der hohe Prozentsatz von 64,91 %, der nicht zur Untersuchung erschien, ist zum größten Teil Unverständnis für prophylaktische Untersuchungen und damit Folge mangelnder Aufklärung. Er ist aber auch auf die Angst zurückzuführen, daß durch den Test erkannt würde, daß man krank ist.

Viele Patienten waren sich über die Bedeutung des Diabetes mellitus überhaupt nicht im klaren. Bemerkungen wie: "Alterszucker ist ja nicht so schlimm".und "Meine Eltern hatte ja doch nur Alterszucker" konnte man sehr häufig hören. So wurde die Resonanz auf den Brief an die Nachkommen mit der Aufforderung zur Diabetes-mellitus-Untersuchung erst in der zweiten Hälfte der Arbeit besser, nachdem vom Bundesgesundheitsministerium zu einer allgemeinen Diabetes-mellitus-Testaktion aufgerufen wurde.

Der größte Teil der zu untersuchenden Patienten kam meist nach einem klärenden Telefongespräch gern, vor allem, nachdem ihnen die Zusammenhänge klar gemacht wurden. Einige brachten gleich ihre Frauen, Männer, Geschwister oder Kinder zur Untersuchung mit. Das lag wohl

darin, daß in den Publikationsorganen wiederholt auf die Zuckerkrankheit und deren Erkennung hingewiesen wurde.

Der Tolbutamid-Test

Die hauptsächlich für die individuelle Diabetesauche angewandten Teste sind die Untersuchung der Glukosetoleranz sowie der intravenöse Tolbutamidtest, der auf der parenteralen Stimulierung der endogenen Insulinreaktion durch diese Antidiabetika der Sulfonylharnstoffreihe basiert.

Mit Hilfe des Tolbutamid-Testes kann man die Kapazität der β -Zellen des Pankreas messen, da der Wirkstoff Sulfonylharnstoff eine Insulinausschüttung auslöst. Entscheidend ist für den Test die unterschiedliche Blutzuckersenkung nach intravenöser Applikation von Tolbutamid. Dabei fallen die Werte für gesunde, latente Diabetiker und manifeste Diabetiker unterschiedlich aus. Dieser Test ist sehr spezifisch, da durch Anregung der Insulinabgabe die noch vorhandene β -Zellen-Kapazität erfaßt wird.

Dieser Test hat gegenüber den anderen bekannten Testverfahren erhebliche Vorteile, er ist durch eine verfeinerte Bestimmungsmethode gekennzeichnet (Braunsteiner₁) und zeichnet sich durch

1. seine einfache Handhabung,
2. die einfache Interpretation der Testergebnisse,
3. seine kurze Dauer und
4. die größere Entlastung für Patienten und Untersuchenden aus.

Hierbei sind vor allem Punkt 3 und 4 hervorzuheben, weil die Entlastung und zeitliche Beanspruchung berufstätiger ambulanter Patienten in dieser Untersuchungsreihe von großer Wichtigkeit war.

Weiterhin zeigt der Tolbutamid-Test im Gegensatz zu dem Glukosetoleranz-Test häufiger einen normalen Ausfall (Mehnert₁), d.h., der Glukosetoleranztest hat mehr falsche positive Werte.

Der Tolbutamid-Test hat im Vergleich zu allen Glukosebelastungsproben eine höhere diagnostische Spezifität und gute Reproduzierbarkeit (Jobat₁).

Er ist deshalb indiziert bei allen Fällen von Verdacht auf latentem oder asymmetrischem Diabetes mellitus. Es sind nur drei Blutzuckerbestimmungen in 30 Minuten nötig. Der Test zählt zu den Diabetes-Suchtesten. Er wird von Braunstein₁ als "das relativ verlässlichste Kriterium gewertet".

Durchführung und Aussage des Tolbutamid-Testes.

Mit diesem Test kann man die Insulinsekretion feststellen und indirekt messen und eine diabetische Stoffwechsellage erkennen bzw. diagnostizieren.

Ein Gramm Tolbutamid wird intravenös injiziert. Das führt normalerweise zu einer starken Insulinausschüttung. Man vermisst diese Insulinausschüttung aber beim latenten und erst recht beim manifesten Diabetiker. Der Patient, der sich zuvor drei Tage lang kohlenhydratreich ernährte, bekommt nach einer ersten Blutzuckerbestimmung 20 ml einer 5 %igen Rastinonlösung (R) (Farbwerke Hoechst) in die Cubitalvene injiziert.

Dann werden 20 und 30 Minuten nach der Rastinoninjektion (R) zwei weitere Blutzuckerbestimmungen durchgeführt. Als Kriterium gilt der Blutzuckerabfall vom Ausgangswert (= 100 %) nach 20 und 30 Minuten.

Ein Abfall auf unter 80 % nach 20 Minuten post Rastinon (R) zählt als normal, völlig unabhängig davon, wie sich der zweite Wert (30 Min. nach Rastinon (R)) verhält.

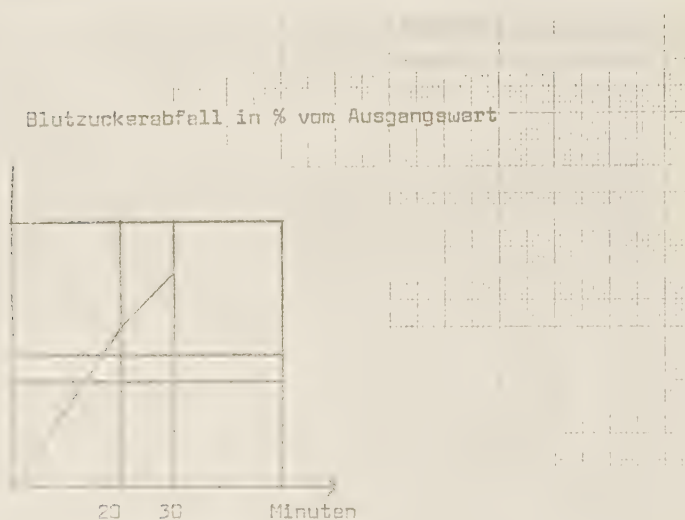
Ein 20-Minuten-Wert über 80 % und ein gleichzeitiger 30-Minuten-Wert über 75 % des ersten Wertes (100 %) sind pathologisch.

Liegt dagegen der 20-Minuten-Wert nicht unter 80 %, aber der 30-Minuten-Wert unter 77 %, so sprechen wir von einer verzögerten "fraglichen pathologischen Reaktion" (Mehnert_{5,6}).

Mit diesen Kriterien sind eine 90 %ige Sicherheit (Farbwerke Hoechst₁) des Testes postuliert. Eine Fehlerquelle, die dagegen auftreten kann, ist der niedrige Ausgangswert, da es hierbei nur zu einem geringeren

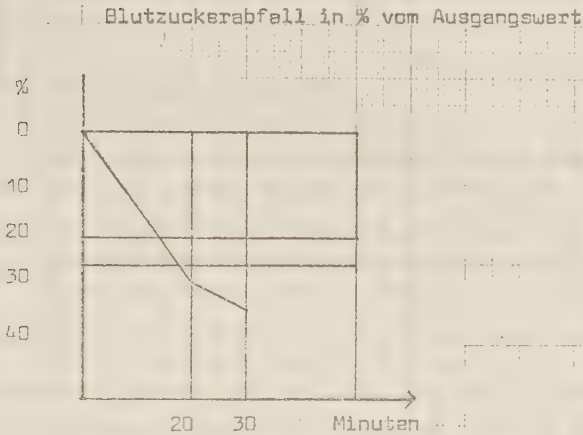
Blutzuckerabfall kommen kann, der ein pathologisches Ergebnis vortäuschen kann.

Figur 1:



Bei diesem Schema geht man davon aus, daß der erste Wert gleich 100 % gesetzter Blutzucker ist. Der Abfall des Blutzuckers wird in % des ersten Wertes gemessen. Um jedoch übersichtlichere Zahlenwerte zu bekommen, die den effektiven Blutzuckerabfall beschreiben, rechnet man die prozentualen Angaben am besten gleich in den effektiven aktuellen Abfall um. So bedeutet ein Ergebnis von 80 % des Ausgangswertes einen 20 %igen Blutzuckerabfall.

Figur 2:



Wie bei allen biologischen Testverfahren tritt hierbei eine Überschneidungszone der Ergebnisse von echten bzw. latenten Diabetikern und stoffwechselgesunden Personen auf. Die Menge dieser unsicheren Testreaktion liegt empirisch bei ungefähr 10 %. Wie aber unter dem Kapitel Testkritik zu sehen ist, gibt es eine Möglichkeit, diesen 10 %-Wert noch mehr zu verringern.

Testkritik

Der zu untersuchende Patient wird zunächst genau mit dem Test vertraut gemacht, damit er weiß, was ihn erwartet, und er vor allem seine eventuelle Angst verliert, die oft solchen Untersuchungen oder Fahndungen nach speziellen Krankheiten vorausgeht.

Damit soll verhindert werden, daß Insulinantagonisten wie Adrenalin und Noradrenalin freigesetzt werden. Nur durch Ruhe und Wissen über die Unkompliziertheit des Testes kann weitgehend ausgeschlossen werden, daß eine Adrenalinausschüttung aus der Nebenniere einen akuten Blutzuckeranstieg veranlaßt, denn Adrenalin (wie auch Glukagon) kurbelt die Glykogenolyse in der Leber an (Frehner₁).

Aufgeregtheit, Unruhe und Angst vor dem eventuell schlecht ausfallenden Ergebnis machen die Bestimmung der wahren Glukose im Blut vor allem zu Beginn des Testes schwieriger. Die Erfahrung in dieser Testreihe zeigte, daß sich die Patienten oft erst durch Wartezeiten und Gespräche mehr in Ruhe befanden, als bei ihrem Eintreffen.

Schon aus diesem Grunde sollte man den ersten Wert, der in der Literatur als Nüchternblutzucker bezeichnet wird,

"Relativen-Müchtern-Blutzucker-Wert"
(RNBZ)

nennen.

Dazu ist weiterhin zu bemerken, daß die Patienten einen mehr oder weniger weiten Weg vor sich hatten, um zur Untersuchungsstelle zu gelangen, d.h. also, schon körperliche Arbeit vor Beginn des Testes geleistet hatten. Theoretisch müßte der Blutzuckerwert dann also auch unterschiedlich sein zu dem eines Patienten, der 12 Stun-

den Ruhe hatte und dann sofort nach dem Aufstehen getestet wird.

Auch war es den Patienten nicht mehr zuzumuten, wie intensive Vorgespräche ergaben, völlig nüchtern zu kommen, zumal der Wert des Nüchternblutzuckers in der Diabetes-Frühdagnostik außerordentlich begrenzt ist. Lediglich bei manifestem Diabetes mellitus erhöht sich der Aussagewert (Robbers).

Aus diesem Grunde und der Gefahr, daß die meisten doch etwas vor der Untersuchung essen würden, wurde auf dem Begriff des "Relativen-Nüchtern-Blutzuckers" bestanden. Die Patienten konnten vorher ein ganz normales Frühstück essen, daß sich in der Rückschau bei fast allen untersuchten Patienten glich (ein bis zwei Scheiben Brot, Butter, Marmelade oder Wurst, eine Tasse Kaffee oder Tee).

Diese Kriterien zeigen, daß es kaum einen Zweck hat, nur "Nüchternwerte" bei ambulanten Patienten zu bestimmen, denn die "echten" Nüchternwerte können meist nur in der Klinik bei bettlägerigen, zu Überwachenden Patienten ermittelt werden.

Man muß schon mit Hilfe eines Testes, der wie eine Provokation wirken soll, mehrere Werte bestimmen, wobei ein Ausgangswert vorhanden ist, nämlich der "relative-Blutzucker-Nüchtern-Wert".

Diese Möglichkeit bietet der Tolbutamid-Test. Ausgehend vom relativen Erstwert zeigt er nach 20 bzw. nach 30 Minuten den Abfall des Blutzuckers, den man kurvenmäßig in einem Diagramm erfassen kann und somit mit 90 %iger Sicherheit eine Diagnose stellen kann (Farbwerke Hoechst₁).

Gleichzeitig wird mit dieser Durchführung des Testes (mit Frühstück) die Gefahr geringer, daß bei sehr nie-

drigen Nüchternwerten als Ausgangswerte der Test nur mit Vorbehalt zu bewerten ist, da die Blutzuckerwerte nach dem Frühstück schon relativ höher liegen müssen, als ohne Frühstück. Die beiden anderen folgenden Werte beziehen sich nur auf diesen ersten Wert, stellen also keine absoluten Größen dar, sondern sind relativ auf den Wert 1 (RNBZ) bezogen. Wir haben also ein abgeschlossenes System vorliegen. Die erhaltenen Werte nach 20 bzw. 30 Minuten lassen nach ihrem Kurvenverlauf eine Diagnose zu.

Prinzip und Funktionsweise des
Beckmann-Glucose-Analysators:

Dies ist ein Gerät zur direkten Bestimmung der wahren Glukose im Serum. Eine Enteiweißung der Proben ist nicht erforderlich.

Gerätesbeschreibung:

Der Glukose-Analysator besteht aus einem Temperaturregelsystem, einem Reagenzsystem und den elektronischen Bauteilen und Regelementen für die Verarbeitung der Meßwerte und die digitale Anzeige der Ergebnisse. Das verwendete Reagenz ist eine speziell für dieses Gerät hergestellte Lösung des Enzyms Glukoseoxydase.

Funktionsweise:

Die Bestimmung der Glukose basiert auf der Messung des Sauerstoffverbrauchs während der enzymatischen Oxydation in Gegenwart von Glukoseoxydase.

Die Abnahme der O_2 -Konzentration wird mittels des Beckmann- O_2 -Sensors gemessen und durch eine voll transistorierte Elektronik zur Abnahmegeschwindigkeit differenziert (kinetische Messung).

Beschreibung des Vorgehens

Nach eingehender Befragung des Patienten nach Familien- und Eigenanamnese (s. Untersuchungsprotokoll als Anlage) und Hinweis auf den bevorstehenden Test mit notwendigen Erläuterungen wird zunächst der relative Nüchternblutzuckerwert (RNBZ) bestimmt.

Bei der Entnahme des Blutes wurde bei allen Patienten Blut aus dem Ohrläppchen gewonnen. Bei den ersten 20 Patienten (= 20 %) wurde als Kontrolle noch venöses Blut aus der Cubitalvene entnommen. Bei Ohrläppchenblut erhält man Kapillarblut, also arteriovenöses Mischblut. Bei venöser Blutentnahme dagegen reinvenöses Blut.

Dabei konnte man feststellen, daß die Blutzuckerwerte bei venösem Blut um 8 bis 14 mg% niedriger liegen als bei arteriovenösem Mischblut.

Das Blut wird in speziell vorgefertigten Plastikröhrchen (aus Vinyl) aufgefangen, die mit einem anhängenden Stopfen verschlossen werden.

1. Der Patient wurde vorher darauf hingewiesen, sich wenigstens drei Tage vor dem Test kohlenhydratreich zu ernähren. Mehnert (1) empfiehlt eine kohlenhydratreiche Ernährung mit 250 g Kohlenhydraten täglich. Das entspricht rund 20 Broteinheiten, wenn man 12 g Kohlenhydrate als eine Broteinheit berechnet. Am Tage des Testes war ihm etwa 1 Stunde vor der Untersuchung ein leichtes Frühstück erlaubt (Gutsche).

2. Abnahme des relativen Nüchternblutzuckers
= RNBZ.

3. 20 ml einer 5 %igen Tolbutamidlösung werden dem Patienten langsam gleichmäßig intravenös injiziert.

4. Nach 20 und 30 Minuten erneute Blutzuckerbestimmung.

Der Patient soll bei der Untersuchung sitzen, aber keine körperlichen Arbeiten verrichten. Ihm soll im ruhigen Gespräch die Angst und Sorge um einen pathologischen Ausfall des Testes genommen werden.

Das Tolbutamid wird in drei Minuten gleichmäßig injiziert (Farbwerke Hoechst₁).

Bei 30 % der Patienten tritt bei Injektion des Tolbutamids in die Cubitalvene ein leichtes Brennen auf, das nach ungefähr ein bis zwei Minuten wieder verschwand. Man kann das Brennen auf einen kleinen Tropfen Tolbutamid zurückführen, der beim Einstich an der Spitze der Kanüle hing.

Der Effekt des Tolbutamid ist die Blutzuckersenkung. Deshalb kann es bei völlig stoffwechselgesunden Personen gelegentlich zu einer hypoglykämischen Reaktion kommen. Das konnte in dieser Testreihe bei zwei Personen beobachtet werden. Die hypoglykämische Reaktion äußerte sich in leichtem Schweißausbruch, Unwohlsein, Blässe, Müdigkeit und Schwindel. Nach eigenen Angaben hörten beide Patienten ein eigentümliches "Klingeln im Gehirn". Den Patienten wurde sofort oral eine Traubenzuckerlösung verabreicht. Danach ging es ihnen sofort wesentlich besser. Nach fünf Minuten waren beide Patienten völlig beschwerdefrei. Bei stärkeren Hypoglykämien muß sofort Glukosa intravenös injiziert werden.

Von diesen hypoglykämischen Sofortreaktionen muß man die hypoglykämischen Spätreaktionen abgrenzen. Sie treten erst nach Beendigung des Testes auf, wie in der Literatur beschrieben, und kann sich vor allem bei ambulanten Patienten gefährlich auswirken (Straßenverkehr, Beruf) (Jobst₂, Schöffling und Petzold).

Deshalb wurde allen untersuchten Patienten sofort nach Ende des Testes ungefähr 10 g Traubenzucker in Wasser

gelöst zu trinken gegeben, um den hypoglykämischen Spätreaktionen vorzubeugen. Bei den Patienten wurde sich nach einigen Stunden telefonisch nach ihrem Befinden und den Testauswirkungen erkundigt. Es wurden bei allen keinerlei Beschwerden angegeben.

Nach Beendigung des Testes werden die drei Blutproben auf ihren Blutzuckergehalt untersucht.

Zunächst werden sie in einer Mikrozentrifuge für zwei Minuten zentrifugiert. Diese Zeit ist völlig ausreichend, um den Blutkuchen vom Serum zu trennen. Vom Serumüberstand werden mit einer Mikropipette, die genau auf 10 μ geeicht ist, Serum abgezogen und genau 10 μ in die Meßkammer des Glykoseanalysators Typ Beckmann pipettiert.

Der Vorteil der Plastikröhrchen und der Blutentnahme aus dem Okklüppchen liegt auf der Hand in Verbindung mit dem Glykoseanalysator.

Man ist nicht mehr auf eine geeichte Pipette angewiesen, mit der man strikt genau 0,1 ml aufziehen muß und die keinerlei Luftbläschen enthalten soll. Das ist vor allem ein Vorteil für den nichtgeübten Pipettierer. Die richtige Pipettiermenge, die der Analysator zur Auswertung gebraucht, wird von der geeichten Mikropipette geliefert, die auf Daumendruck hin arbeitet. So sind subjektive Fehler wie Ables-, Aufzieh- und Mischungsfehler von vornherein ausgeschlossen. Die Blutzuckerbestimmung erfolgt nun in dem Beckmann-Glukose-Analysator nach einer enzymatischen Methode. Der Glykoseanalysator zeigt den aktuellen Wert der wahren Glykose in der jeweiligen Blutprobe an.

Diese drei Werte, relativer Nüchternblutzuckerwert, 20-Minuten-Wert und 30-Minuten-Wert, werden notiert und in Prozent vom Ausgangswert (= 100 %) umgerechnet.

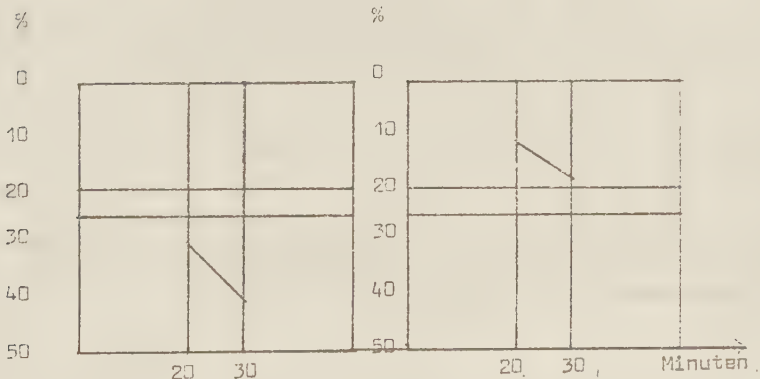
100 minus den errechneten Prozentwert ergibt den Blutzuckerabfall nach der bestimmten Zeit.

Diese Werte werden in ein Diagramm eingetragen und die gefundenen Punkte miteinander verbunden.

Das Diagramm stellt die Diagnose dann sozusagen auf einen Blick. Entscheidend ist dabei nur das Verhältnis der Werte zueinander.

Als Grenzwert gilt die 20 %-Linie nach oben und die 25 %-Linie nach unten. Die linke Begrenzung ist der 20-Minuten-Wert, die rechte Begrenzung der 30-Minuten-Wert. So erhält man die Form eines Rechtecks. Die Beurteilung des Kurvenverlaufes und die Diagnosestellung richtet sich nun nach der Lage der Punkte (20 und 30 Minuten) zu diesem Rechteck.

Blutzuckerabfall in % vom Ausgangswert
nach 20 und 30 Minuten



1.

Liegen beide Punkte sicher unterhalb des Rechtecks, so handelt es sich um eine stoffwechselgesunde Person.

2.

Liegen beide Punkte oberhalb des Rechtecks, so liegt eine eindeutige Stoffwechselstörung vor.

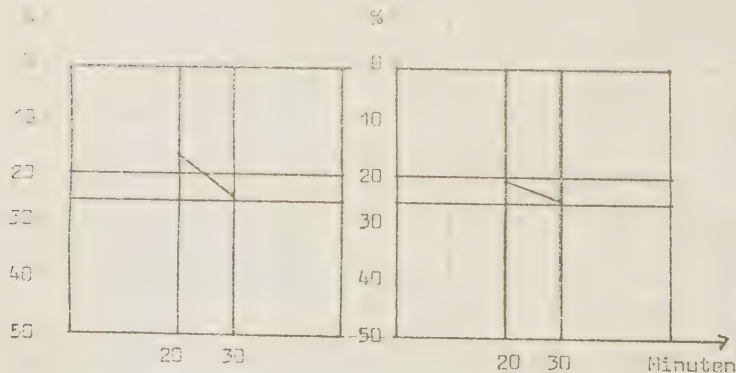
3.

Liegt ein Punkt oberhalb des Rechtecks und einer im Rechteck, so ist eine diabetische Stoffwechselstörung anzunehmen (latenter Diabetes).

4.

Liegen beide Punkte im Rechteck, so wird ebenfalls eine diabetische Störung vermutet.

Glutzuckerabfall in % vom Ausgangswert !
nach 20 und 30 Minuten



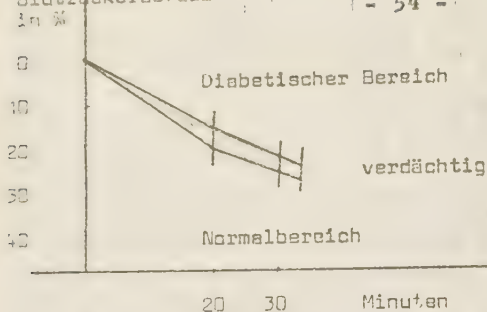
Patientengut und Auswertung

Die Literatur und die Nomenklatur der Medizin, speziell der Diabetologie, kennt den Begriff des manifesten Diabetes mellitus. Damit ist die Aussage gemacht, daß es sich um einen Diabetes handelt, der klinische Symptome aufweist und dessen Diagnose sicher ist. Einen Diabetes mellitus als manifest zu bezeichnen, ist nach pathologischem Ausfall des Glukose-Toleranztestes, des Tolbutamidtestes und dem Bestehen der Symptome oder Komplikationen des Diabetes sicher richtig. Nur darf man die klinische Erkennung des manifesten Diabetes mellitus nicht mit seiner Entstehung verwechseln, da doch ein gewisser Zeitraum zwischen Entstehung (Manifestation) und Entdeckung besteht. Dieser Zeitraum entspricht dann am besten dem Begriff der "verschleppten Diagnose".

Deshalb sollte man den Begriff Manifestation besser durch Erkennen oder Bekanntwerden des Diabetes mellitus ersetzen. Nur bei Patienten, bei denen der Zucker mit all seinen Symptomen schon längere Zeit bekannt ist, hat es Sinn, von manifesten Diabetikern im klinischen Sinne zu reden.

Für die Auswertung der Testergebnisse wurde folgender Maßstab angelegt:

1. Normale Stoffwechsellage 20-Minuten-Wert:
Blutzuckersenkung von mindestens 20 % des Ausgangswertes bei Senkung um nur 15 bis 19 %.
muß der 30-Minuten-Wert mindestens einen 25 %igen Abfall des Blutzuckers vom Ausgangswert zeigen.
2. Bei einem geringeren prozentualen Abfall wird eine diabetische Stoffwechsellage angenommen.



Blutzuckerabfall (in % des Ausgangswertes)

	20 min.	30 min.
Normal	20 %	25 %
Diabetisch	25 %	25 %
		25 %
modifiziert nach Schettler		

Im Kapitel "Die Patienten" wurde beschrieben, wie die Nachkommen der bekannten Diabetiker erfaßt und angeschrieben wurden. Nach Abzug der Patienten, die kinderlos waren oder deren Kinder aus irgendwelchen Gründen nicht zur Untersuchung kommen konnten, verblieben in der ersten Generation 58 Diabetiker, deren Nachkommen untersucht werden konnten. In der zweiten Generation konnten 70 Personen, in der dritten Generation 30 Personen untersucht werden. Insgesamt wurden also 100 Nachkommen untersucht.

Bei 70 untersuchten Personen der 2. Generation fiel bei 22, d.h. bei 31,47 % der Tolbutamid-Test pathologisch aus. Diese 22 Personen waren im Durchschnitt 51 Jahre alt.

Bei 30 untersuchten Personen der 3. Generation fiel bei einem, d.h. bei 33,33 % der Tolbutamid-Test pathologisch aus. Dieser Patient war 23 Jahre alt.

Anteposition

Die Altershäufigkeit, d.h. das Alter, in der der Diabetes bei den Vorfahren bekannt wurde, lag zwischen 66 und 80 Jahren. Diese Aussage ist möglich, da in den Krankengeschichten das jeweilige Diabetes-Erkennungsalter mitvermerkt war. Bei irgendwelchen Unstimmigkeiten oder Fragen in bezug auf die Erkennung des Diabetes mellitus konnten die Kinder der zweiten oder dritten Generation oft sehr genaue Auskunft geben. Die Altershäufigkeit der Diabetes-Erkennung in der zweiten und dritten Generation liegt zwischen 56 und 65 Jahren. Also eine durchaus bemerkenswerte Vorverschiebung der Gipfligkeit. Diese Vorverschiebung wird in der Literatur als Antezipation des Diabetes mellitus bezeichnet (WHO). Besser ist noch der Begriff "Anteposition". Er kennzeichnet noch genauer die "scheinbare Tendenz" eines bestimmten Merkmales - das meist pathologischer Natur ist - in den darauf folgenden Generationen immer früher und vielleicht auch stärker zur Manifestation zu gelangen.

Die Erklärungsmöglichkeiten dafür können sein:

1. Zufällig hervorgerufene Kombination der fördernden Gene,
2. durch Inzucht hervorgerufene Kombination der fördernden Gene und somit eine stärkere Penetranz in der Genetik, also ein früheres Erkennbarwerden der Krankheit.

Jones fiel das erstmals 1865 auf, daß der Diabetes mellitus bei Kindern diabetischer Eltern in einem früheren Alter auftritt als bei den Eltern und bei diesen wieder früher als in der vorausgegangenen Generation.

13 (Personenzahl)

Antezipation.

Nachkommen (2. und 3. Generation) =
Vorfahren (1. Generation) =

- 56 -



Später haben Nauyn (1906), von Noorden und Isaac (1927) wieder darauf hingewiesen.

Das hat wahrscheinlich auch dazu geführt, daß die WHO rät, bei jedem Fall von neuentdecktem Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen die Eltern bzw. ältere Verwandte zu untersuchen.

An dieser Stelle muß aber eindringlich darauf hingewiesen werden, daß es sich bei der Vorverschiebung des Diabetes-Erkennungsalters nicht um eine strenge biologische und genetische Gesetzmäßigkeit handelt, daß hier kein biologisches Ordnungsprinzip zugrundeliegt, sondern daß es sich um eine reine statistische Feststellung bzw. Auswertung handelt. Aus diesem Grunde wurde auch oben das Wort "scheinbare Tendenz" gebraucht, denn der Faktor der Anteposition ist hauptsächlich auf unsere moderneren diagnostischen Möglichkeiten zurückzuführen und vor allem auch auf die viel intensivere Diabetesforschung in den letzten Jahren bei diabetesverdächtigen Personen.

Nach Gutsche ist das Ansteigen der Diabeteszahlen weder auf die höhere Lebenserwartung noch auf die Verfeinerung der diagnostischen Methoden allein zurückzuführen. Das Massenexperiment des Krieges beweist, daß die Ernährung mit der Hauptfaktor ist (Danopoulos; Umber und Gottstein).

Die intensivere Diabetessuche, die Ernährung, das Lebensalter und die technisierte Umwelt sind alles mit Faktoren, die das Erkennungsalter bzw. das Manifestationsalter um wesentliches nach vorn verschoben haben. Es wird ja eine regelrechte Diabetessuche angestrebt, wie die großen Massenuntersuchungen der letzten Jahre und die Großaktion des Bundesgesundheitsministeriums im Jahre 1971 gezeigt haben.

Früher mußte die Krankheit des Diabetes mellitus gleichsam stigmatisiert sein: durch Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, Magerkeit und Asthenie, dazu natürlich Zuckerausscheidungen im Urin. Heute wird manchmal schon bei Nüchternblutzuckeruntersuchungen, bei denen der Blutzucker über 120 mg % liegt, von Diabetes mellitus gesprochen.

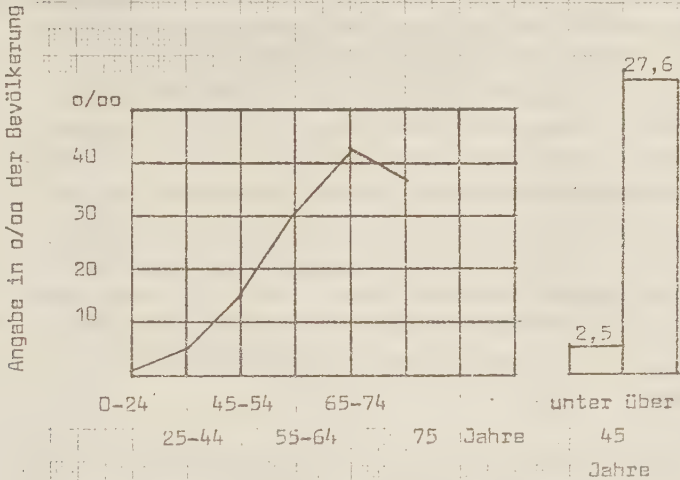
Die Antezipation ist also mehr ein Resultat unserer besseren diagnostischen Möglichkeiten und der stärkeren Einwirkung exogener Faktoren.

Joslin (3) glaubt zwar an ein Ansteigen des Diabetes mellitus in allen Ländern und daran, daß eines Tages die ganze Welt an Diabetes, sprich Insulinmangel, leiden werde. Dies konnte aber von O'Sullivan nicht unterstrichen werden. Er fand dagegen, daß es nur zu Neuerkrankungen kam, wenn eine erbliche, d.h. familiäre Belastung vorlag, zumal bei seinen adipösen untersuchten Patienten. Die diabetische Anlage muß also vorhanden sein. Je nach den Umweltfaktoren kann es zu einer Antezipation kommen.

Ein sehr wichtiger exogener Faktor ist auch das Lebensalter. Aus einer amerikanischen Studie ist ersichtlich, wie stark das Lebensalter den Diabetes beeinflusst. Elf mal mehr Diabetiker wurden nach dem 45. Lebensjahr diagnostiziert als vor diesem Zeitpunkt (Mehnert₁). Der Kurvenverlauf zeigt außerdem ein stetes Ansteigen bis zu einem Gipfel zwischen 65 und 74 Jahren. Danach folgt wieder ein Abfall jenseits des 75. Lebensjahres, der aber nicht weiter verfolgt wird.

Dabei ist immer zu bedenken, daß die Voraussetzung die Anlage des Diabetes mellitus ist, speziell des Altersdiabetes. Erst die Umwelt macht aus einem Anlage-träger einen Diabetiker.

Diabeteshäufigkeit und Lebensalter



Neel (1) stellt dafür in seiner Arbeit 1962: Diabetes mellitus: A "Thrifty" genotype rendered detrimental by progress, Diabetes mellitus: Ein sparsamer Genotyp, der durch Fortschritt zum Nachteil wird? die Behauptung auf, daß der Diabetes mellitus bisher oder bis vor wenigen Jahren einen Vorteil darstellte - man jagte und hetzte und wurde gehetzt, man arbeitete stark körperlich - da der, der zum Diabetes neigte, auch zur besonders raschen und vollkommenen Stapelung der Kalorien in Form von Fett neigte und in Perioden des Fastens somit einen Vorteil hatte, der heute aber durch Zivilisation und Technik und allgemeine Bewegungsarmut zum Nachteil wird.

Deshalb muß es nicht anlagemäßig, sondern umweltmäßig zu einem früheren Ausbrechen der Krankheit kommen.

Mangelernährung oder Hungern verhindert die Diabetes-mellitus-Manifestation, wie das starke Absinken der Diabetes-Häufigkeit während der Kriegs- und Nachkriegsjahre bewiesen hat (Danopoulos). Ähnliche Angaben machten Fleisch in der Schweiz und Hinsworth und Graham in England. Mangelnde körperliche Arbeit und ausreichende Ernährung hat dagegen einen ungünstigen Effekt auf die Diabetes-mellitus-Entwicklung, da Muskelarbeit zur zusätzlichen Verbrennung von Glukose und zur Einsparung von Insulin führt (Mehnert₁). Das heißt für den latenten und manifesten Diabetiker, Kalorien durch die Nahrungsaufnahme einzuschränken und durch Bewegung und körperliches Training mitzuhelfen, Insulin einzusparen (Labhart).

Für die Medizin heißt es, hieraus präventiv medizinische Folgerungen zu ziehen, noch intensiver zu diagnostizieren und zu suchen und vor allen Dingen aufzuklären, um den Übergang vom praediabetischen oder latenten Stadium in die manifeste Form zu verhindern.

Auf eine kurze Formel gebracht heißt Anteposition also: Prophylaxe plus Diagnostik plus intensivere Suche plus Umwelthanlage.

Wahrscheinlichkeit der Diabetes-Anlage

Kuntz stellte eine Wahrscheinlichkeitsrechnung auf, die sich an der multifaktoriellen genetisch fixierten Diabetes-Anlage (Simpson₁) orientiert:

1. Eine 100 %ige Wahrscheinlichkeit einer Diabetes-Anlage liegt vor:

- a) wenn Vater und Mutter Diabetiker sind,
- b) bei eineiigen Zwillingen, wenn der andere Partner Diabetiker ist,
- c) bei beiden Elternteilen, wenn alle Kinder Diabetiker sind.

2. Eine 85 %ige Diabetes-Wahrscheinlichkeit liegt vor, wenn:

ein Großelternteil und ein Elternteil sowie zusätzlich ein Onkel oder eine Tante des anderen nicht-diabetischen Elternteils Diabetiker sind.

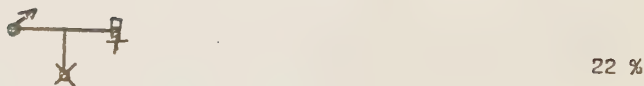
3. Eine Diabetes-Wahrscheinlichkeit von 60 % liegt vor, wenn:

- a) ein Elternteil und ein Großelternteil der anderen nichtdiabetischen Elternseite Diabetiker sind,
- b) ein Elternteil und ein Onkel oder eine Tante der anderen nichtdiabetischen Elternseite Diabetiker sind.

4. Eine 40 %ige Diabetes-Wahrscheinlichkeit liegt vor, wenn:

ein Elternteil und ein Vetter ersten Grades der anderen nichtdiabetischen Elternseite Diabetiker sind.

Die prozentuale Wahrscheinlichkeit einer Diabetes-Anlage (Zitat bei Kuntz):



- = Diabetiker
- X = Diabetes-Anlage
- = Nicht-Diabetiker

5. Eine 22 %ige Diabetes-Wahrscheinlichkeit besteht:
wenn nur ein Elternteil Diabetiker ist.

Bei den Nachkommen der Diabetiker fanden wir bei 31,47 % aus der zweiten Generation und 33,33 % aus der dritten Generation einen Diabetes mellitus.

Diese Zahlen liegen höher als bisher angenommen!

An und für sich ist die Zahl von 31,47 % bzw. 33,33 % an erkrankten Kindern oder Enkeln gering, aber diese Zahl wird nach theoretischen Überlegungen immer mehr ansteigen, da diese Kinder heiraten bzw. schon verheiratet sind und wieder Kinder haben werden. Die Gefahr, daß sich dann im Laufe der Zeit die Zahl der Menschen erhöht, die in ihrer Familie irgendein näheres Familienmitglied mit erfaßtem Diabetes haben, wird verständlicherweise immer größer und damit die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung ebenfalls. Somit heißt nach Diabetes zu suchen, auch eugenische Beratung zu treiben und die Eltern potentieller diabetischer Kinder darauf hinzuweisen, denn die Folgen für das Ungeborene zunächst und die Mütter zeigen sich durch erhöhte Abortenquote und relativ hoher Sterblichkeit der Schwangeren und Neugeborenen (Gitsch, 1970).

Der Hamburger Gesundheitssenator Seeler sprach sich sogar auf einer gesundheitspolitischen Tagung - die gewichtige Rolle von Erbfaktoren in der Diabetesgenese in den Mittelpunkt stellend - für eine freiwillige Sterilisation von Zuckerkranken aus.

Die Bundesärztekammer wandte sich zwar eindeutig gegen Seelers Auffassung, zumal vor allem der Erbgang noch nicht richtig geklärt sei, sprach sich aber dafür aus, daß die diabetischen Eltern einen ärztlichen Rat aus eugenischer Sicht einholen sollten (Woche Aktuell 1971).

Damit deckt sich die Auffassung der Bundesärztekammer mit der des WHO-Expertenkomitees, das Diabetikern aus genetischen Gründen empfiehlt, keinen diabetischen Partner zu heiraten oder, falls sie einen Diabetiker heiraten, keine Kinder zu bekommen (WHO).

Geschlechtsverteilung und Altersverteilung

Bei den bekannten 58 Diabetikern handelte es sich um 41 Frauen und 17 Männern. In diesem Fall ist also die Geschlechtsverteilung bei den Ausgangspatienten zugunsten der männlichen Erkrankten verschoben. Die Geschlechtsverteilung beträgt sonst in den Berliner Alterskrankenhäusern 1 Mann zu 3,6 Frauen (Falck₂).

Bei den 23 gefundenen Patienten mit einer diabetischen Stoffwechsellaage handelt es sich um 22 Patienten aus der zweiten und 1 Patienten aus der dritten Generation. Die Tabelle der Alters- und Geschlechtsverteilung zeigt, daß die erschienenen männlichen Nachkommen hier überwiegen mit 55 % im Gegensatz zum weiblichen Geschlecht mit 45 % der gesamtuntersuchten Patienten. Das wirkt sich natürlich auch ein wenig auf die Verteilungskurve der gefundenen Patienten mit einer diabetischen Stoffwechsellaage aus, in der das männliche Geschlecht mit 14 Patienten gegenüber 9 Patientinnen dominiert.

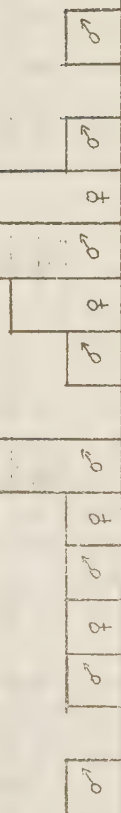
Bei den Frauen macht sich aber gerade ein deutliches Ansteigen der altersmäßigen Häufigkeitsziffer der diabetischen Stoffwechsellaage mit der Menopause bemerkbar. Dieses Überwiegen des weiblichen Geschlechtes jenseits des 50. Lebensjahres entspricht den Untersuchungen von Köbberling 1969. Köbberling vertritt auch die Auffassung, daß die Kinder der Diabetiker in der Regel jünger als 50 Jahre sind und sich deshalb bei der statistischen Auswertung der Kinder kein Geschlechtsunterschied auffindet. In dieser Untersuchungsreihe wurde aber insgesamt eine Differenz von 5 % der Gesamtuntersuchten zugunsten der Männer und nach dem 50. Lebensjahr eine Zunahme der stoffwechselkranken Frauen, die ihren Altersgipfel zwischen dem 61. und 65. Lebensjahr hat. In dieser Zeitspanne findet man die Frauen mit immerhin 5 % gegenüber 1 % bei den Männern vertreten.

Alter und Geschlechterverteilung der Patienten mit
nach 11.000 Luftwachtstöße

blau = Männer
rot = Frauen

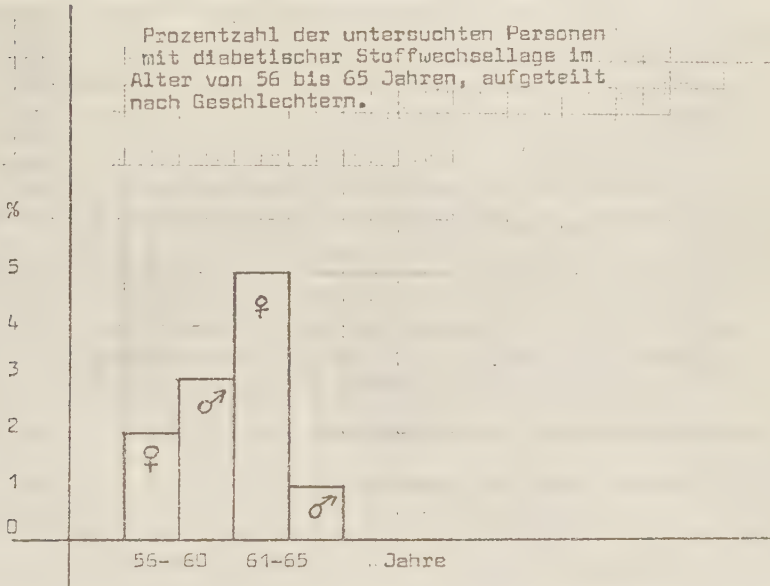
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75



Dieses statistische Ergebnis kann zu dem Schluß führen, daß bei Frauen das Geschlecht als zusätzlicher diabetogener-manifestationsfördernder Effekt anzusehen sei, wenigstens jenseits des 50. Lebensjahres.

(Kübborling)



Diese kleinen Zahlen haben zwar nur eine geringe statistische Aussagekraft, sie sind aber in bezug auf das Geschlecht als diabetogenen Faktor bemerkenswert.

Bei der Berliner Diabetes Aktion 1965/66 bestätigte sich die Erfahrung, daß Frauen häufiger zum Diabetes neigen! Das häufigere Auftreten bei den Frauen mag darin begründet sein, daß Übergewicht besonders im höheren Lebensalter, häufiger bei Frauen als bei Männern gefunden wird.

Der Unterschied von 5 % zwischen Frauen (9%) und Männern (14%) im gesamten Untersuchungsabschnitt ist dagegen nicht überzubewerten, zumal in dem gesamten untersuchten Patientengut die Männer mit 55 % und die Frauen mit 45 % vertreten waren. Das wirkt sich natürlich auch in geringem Maße auf das Endergebnis aus.

Die Altersverteilung ist so gehalten, daß die Patienten rein zufällig nach den Krankengeschichten gesichtet und untersucht wurden. Zumeist war es so, daß in den Krankengeschichten nur ein Nachkomme angegeben war und daß erst durch Befragung dieses Patienten die anderen in Berlin lebenden Geschwister miterfaßt werden konnten.

Das Durchschnittsalter der Vorfahren lag bei 69,98 Jahren. Dieses Alter kennzeichnet den Zeitpunkt der Diabetes-mellitus-Erkennung.

Nach Generationen aufgeschlüsselt hatte die zweite Generation ein Durchschnittsalter von 49,51 Jahren und die dritte Generation ein Durchschnittsalter von 30,03 Jahren. Von den 22 Nachkommen der zweiten Generation, die eine diabetische Stoffwechsellage aufwiesen, betrug das Durchschnittsalter z.Zt. ihrer Diabetes-Erkennung 51 Jahre. Der Enkel der dritten Generation mit einer diabetischen Stoffwechsellage war 23 Jahre alt.

Anzahl der untersuchten Patienten in der
2. Generation

10

9

8

7

6

5

4

3

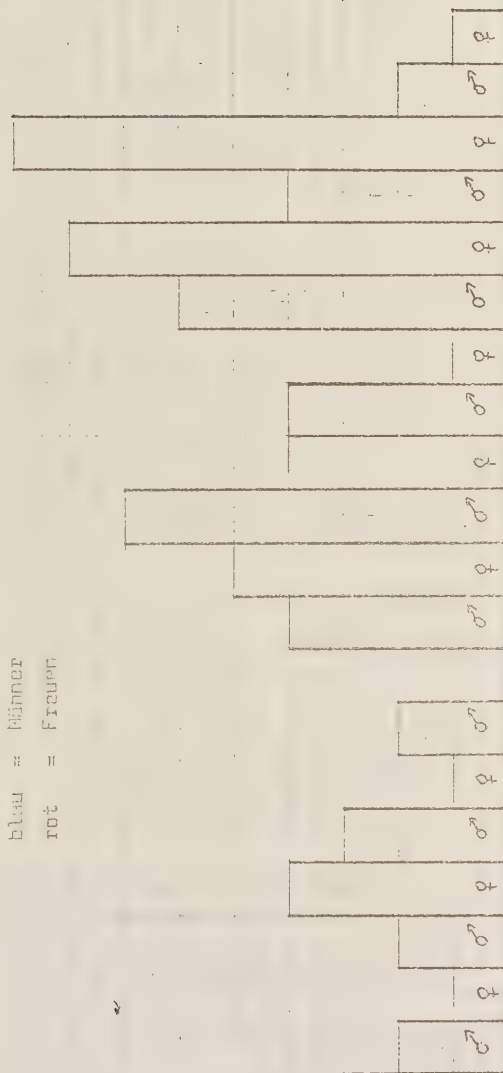
2

1

Alters- und Geschlechtsverteilung in der 2. Generation

blau = Männer

rot = Frauen



Jahre

10

9

8

7

6

5

4

3

2

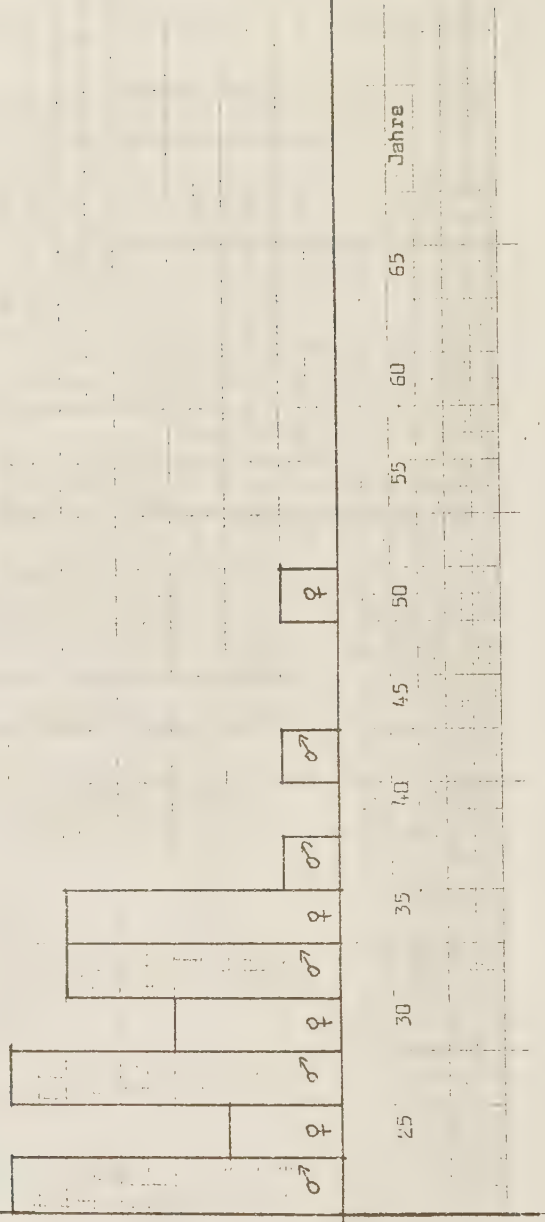
1

Anzahl der untersuchten Patienten in der 3. Generation

Alters- und Geschlechterverteilung in der 3. Generation

blau = Männer

rot = Frauen



Jahre

Beurteilung der Blutzuckerwerte

Augenfällig ist, daß bei den Patienten mit einer diabetischen Stoffwechsellaage, sprich pathologischem Ausfall des Tolbutamidtestes, die Ausgangswerte des Blutzuckers, also die "relativen Nüchternblutzuckerwerte" zum Teil auffällig im Bereich der Norm lagen, nämlich zwischen 80 und 120 mg %. Bedenkt man weiterhin, daß diese Werte relative Werte sind, da die Patienten ja ein normales Frühstück zu sich genommen hatten, der Blutzucker also eventuell sowieso physiologisch leicht erhöht war, so bedeutet das doch wohl, daß diese Patienten bei einer normalen Nur-Nüchternblutzuckeruntersuchung nicht als Diabetessuspekt aufgefallen wären. Erst der Tolbutamidtest zeigte das wahre Verhalten des Blutzuckers bei Belastung. So zeigen unter den gefundenen Diabetikern immerhin:

1. 8,70 % RNBSZ - Werte zwischen 75 und 85 mg % auf,
2. 17,4 % RNBSZ - Werte zwischen 85 und 90 mg % auf,
3. 8,70 % RNBSZ - Werte zwischen 90 und 95 mg % auf,
4. 13,05 % RNBSZ - Werte zwischen 95 und 100 mg % auf,
5. 8,70 % RNBSZ - Werte zwischen 100 und 115 mg % auf.

Das sind dann 56,55 % mit einem Nüchternwert, der gut im Bereich des Normalen liegt. Mehr als die Hälfte der gefundenen Patienten mit einer diabetischen Stoffwechsellaage hat also normale Nüchternwerte. Das muß zu bedenken geben und an Frehners "Diagnostischen Reflex" denken lassen (Frehner). In diesem Falle muß man also an die diabetische familiäre Belastung denken (Anamnese).

Die Kurve bei stoffwechselgesunden Patienten hält sich zum größten Teil im Bereich der Norm, obwohl es auch hier Zuckerwerte gibt, die im Nüchternwertbereich weit über das Normale hinausschießen. Bewegt sich auch die

Hauptmasse von 45 % der Gesamtuntersuchten im Bereich zwischen 75 und 120 mg %, so finden sich doch immerhin:

1. 4 % mit einem RNBZ-Wert zwischen 120 und 125 mg %,
2. 2 % mit einem RNBZ-Wert zwischen 125 und 130 mg %,
3. 1 % mit einem RNBZ-Wert bei 165 mg %.

Auch hier hilft der Tolbutamidtest, eine Klärung zu bringen. Der Prozentsatz von 7 % außerhalb der Norm ist zwar nicht betont hoch, zumal 6 % nur gering über 120 mg % liegen, er weicht aber vom Hauptkontingent beträchtlich ab, das sich nämlich auf Werte zwischen 80 und 100 mg % konzentriert.

Damit zeigt sich, daß die Nüchternwerte zwar auffällig differieren können, aber zum größten Prozentsatz doch im Bereich der Norm liegen. Auch bei Beurteilung des Tolbutamidtestes kann bei der Aufteilung der Versuchspersonen nach Lebensalter keine signifikante Differenz der Mittelwerte nachgewiesen werden (Yazdanfar).

Auswertung

Diese Arbeit bezieht sich auf 100 Personen, bei deren Vorfahren, Eltern oder Großeltern, ein Diabetes mellitus bekannt war. Es handelt sich also um Nachkommen in der zweiten und dritten Generation. Untersucht wurden insgesamt 45 Frauen und 55 Männer.

Zur zweiten Generation gehörten davon:

35 Frauen

35 Männer,

also 70 Personen.

Zur dritten Generation gehörten:

11 Frauen

19 Männer,

also insgesamt 30 Personen.

Der jüngste untersuchte Patient war 23 Jahre alt, der älteste Patient war 68 Jahre alt.

Die zweite Generation zeigte ein Durchschnittsalter von 49,51 Jahren und die dritte Generation ein Durchschnittsalter von 30,03 Jahren.

Bei der Verteilungskurve der gefundenen Diabetiker zeigt sich eine deutliche Ansammlung, eine Ballung in den Altersgruppen zwischen 56 und 65 Jahren.

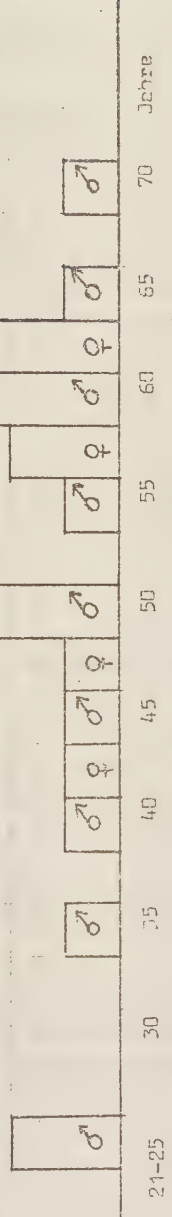
In Anlehnung an den Auswertungsmodus der erwähnten amerikanischen Studie (Mehnert₁) zeigen die eigenen Untersuchungen ebenfalls ein Ansteigen der Personen mit

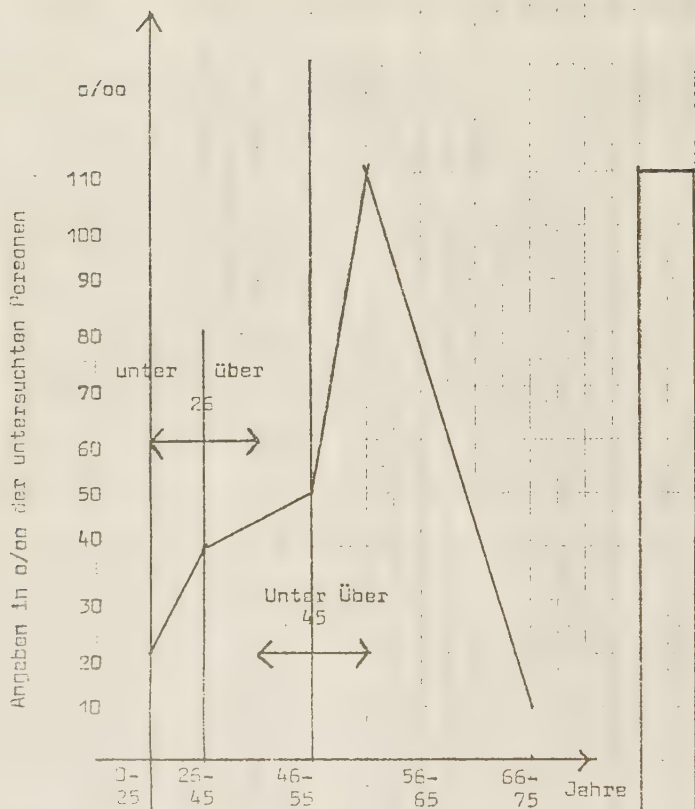
diabetischer Stoffwechsellage zum höheren Lebensalter hin. Nur liegt hier der Gipfel zwischen 56 und 65 Jahren. Das entspricht der Antezipation von durchschnittlich 10 bis 25 Jahren, wie sie im Kapitel "Anteposition" errechnet wurden. Damit ist aber auch die Grenze von 45 Jahren, die willkürlich gewählt wurde, um einen Verteilungsabschnitt zu alten und jungen Diabetikern zu haben und das Verhältnis von 2,5 zu 27,6 im Vergleich zur amerikanischen Studie (Mehnert₁) gestört und der Grenzbereich verschoben.

Verteilung der gefundenen Nachfahren mit
diabetischer Stoffwechsellege

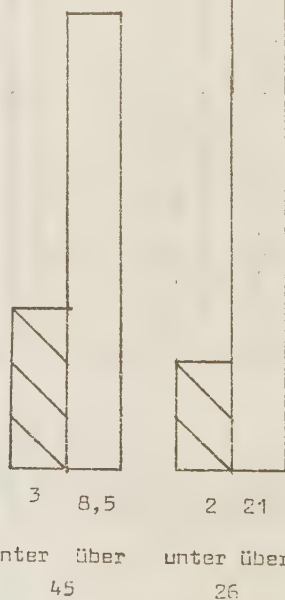
Anzahl der gefundenen Nachfahren
mit diabetischer Stoffwechsellege

7
6
5
4
3
2
1





Ansteigen des Diabetes mellitus
im höheren Lebensalter



Behält man dieses Verhältnis von umgerechnet 1 : 11 der amerikanischen Studie aber bei, so steht es dem der eigenen Untersuchungen von 6 : 17 bzw. 3 : 0,5 entgegen. Gleicht man dieses Ergebnis der amerikanischen Studie an, also behält das Verhältnis von 1 : 11 bei, so muß man die neue Altersgrenze nach vorn verschieben, nämlich bis zum 26. Lebensjahr. Dann hat man ein Verhältnis von 2 : 21 oder 1 : 10,5. Das entspricht also fast wieder dem alten Verhältnis von 1 : 11. Man kann daraus folgern, daß die Erkrankungshäufigkeit vor dem 46. Lebensjahr zugenommen hat. Wir müssen deshalb die alten Tabellen über die Diabeteshäufigkeit in bezug auf Lebensalter wegen der Anteposition umformen und damit selbst umdenken.

Da es in dieser Arbeit um die Untersuchung der Nachkommen von Diabetikern geht, die zum Typ des Altersdiabetes gehören, wurden mit dem Belastungstest nur diejenigen Nachkommen erfaßt, die in die Gruppe der nicht unbedingt Insulinabhängigen Diabetiker fallen würden bzw. wo eine geringere Insulinabhängigkeit bestehen würde wie bei den Elterngenerationen. Nach der WHO betrifft das die Klassifikationen 3 und 4, nämlich der "Adult Diabetics" und die der "Elderly Diabetics" (WHO).

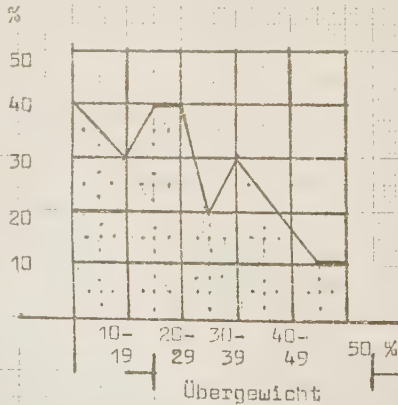
Fast 80 % aller Diabetiker sind Übergewichtig oder fettleibig. Daß das Übergewicht als exogener Faktor eine bedeutende Rolle spielt, zeigen die Ergebnisse der Zwillingsforschung. Die Tatsache, daß sich auch bei einziigen Zwillingen mit gleichem Erbgut ein nicht unerheblicher Teil diskordant verhält, weist auf die Bedeutung von Umwelteinflüssen hin (Oberdisco₂).

In dieser Untersuchungsreihe waren immerhin 78,26 % der Personen mit einer diabetischen Stoffwechsallage Übergewichtig. Von den insgesamt Untersuchten hatten 49 % Übergewicht, und zwar über 10 %. Der Zusammenhang zwischen Übergewicht und Diabetes ist also sehr deutlich (Diagramme, s. unzeitig).

Die Kurvenverlaufsform ist eindrucksvoll. Die Hauptmasse der Übergewichtigen Patienten findet man zwischen 10 und 40 % Übergewicht, wobei ein absoluter Gipfel bei rund 20 % Übergewicht imponiert. Das entspricht bei einem normalen Körpergewicht von 70 kg im Idealfalle einem Übergewicht von 7,5 kg. Diese 7,5 kg Übergewicht sind durchaus mit der überkalorischen Ernährung zu erklären, die wir in über 20 % der Gesamtbevölkerung der BRD und in ihren extremen Ausmaßen in etwa 4 bis 5 % kennen (Oberdisse₂). (Tabellen über Körpergewichtsnorm

Angaben in o/oo der untersuchten Patienten

Verhältnis von Grad der Übergewichtigkeit zur Häufigkeit des Diabetes

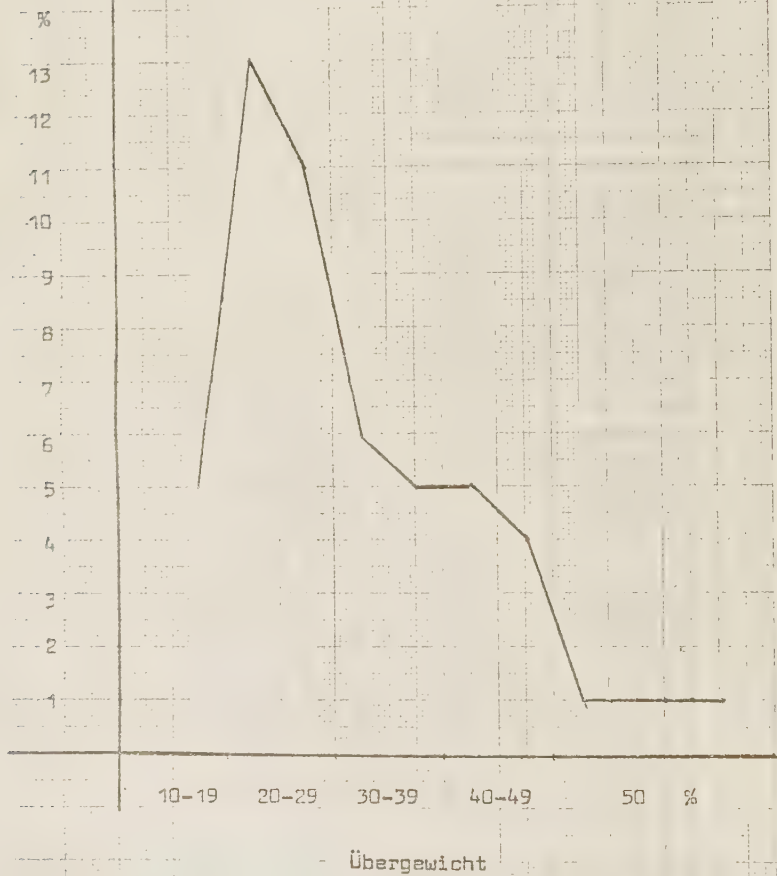


Im Maggnum zeigen 13 % der gefundenen Diabetiker ein Übergewicht von 10 %. Das entspricht 110 g/kg. Im Vergleich zu Mohnert₁ ist die Häufigkeit der diabetischen Stoffwechsellage zwischen 10 bis 15 % angegeben. Hier ist nicht wie bei Mohnert₂ ein fast konstantierliches Ansteigen des Übergewichtes bis auf 43,1 g/kg bei mehr als 50 % Übergewicht zu verzeichnen, sondern vielmehr ein Abfall (Mohnert₁). Das liegt zum Teil an der geringen Zahl der Untersuchten, aber auch an der Kenntnis der untersuchten Patienten, die zum Teil sehr gut wußten, was die Zuckerkrankheit bedeutet und die darüber aufgeklärt waren, was man dagegen tun kann, nämlich das Gewicht zu reduzieren. Die Aufklärung der Patienten erfolgte durch ihren Hausarzt, durch Presse, Film oder Fernsehen. Diese Erkenntnis wog umso schwerer, als die Patienten wußten, daß ihre Eltern zuckerkrank waren. Das täuscht aber nicht über die Tatsache hinweg, daß mehr als 1/3 aller Übergewichtigen, nämlich 36,72 % (10 Patienten von 49 Übergewichtigen) eine diabetischen Stoffwechsellage aufweist. Übergewicht und Adipositas hängen eng zusammen. Auch das Auftreten von Diabetes mellitus oder einer diabetischen Stoffwechsellage bei Übergewicht und Adipositas ist häufig (Oberdisse₁, WHO). Insgesamt 17 % der Untersuchten, das sind 73,91 % der Personen mit einer diabetischen Stoffwechsellage, zeigten eine mehr oder minder deutliche Adipositas. Sehr deutlich waren immerhin 30,43 % (7 Patienten) durch ihre Adipositas gekennzeichnet. Der Rest von 43,48 % war zwar adipös, aber weniger auffällig.

Gutsche fand in der Berliner Diabetes Aktion 1965/66 2 - 3 mal häufiger eine Glukosetoleranzminderung bei Übergewichtigen als bei Normal- und Untergewichtigen.

Diese Zahlen machen noch einmal die Dringlichkeit und Notwendigkeit deutlich, wie sehr es darauf ankommt, bei einem Alterediabetiker das Gewicht und die Adipositas zu reduzieren und zu normalisieren.

Zahl der Übergewichtigen in % der
Gesamtuntersuchten



Vorverschiebung des Diabetes-Manifestationsalters

Bei den Untersuchungen der Nachkommen von Diabetikern wurde festgestellt, daß es sich bei den Personen, die einen latenten, subklinischen oder gar manifesten Diabetes mellitus aufwiesen, das Lebensalter der Entdeckung um eine gewisse Anzahl von Jahren nach vorn verlegt war im Vergleich zu dem betreffenden an Diabetes mellitus erkrankten Elternteil. Der Unterschied betrug auffällig mehr als 10 Jahre in der Gesamtheit. War beim Elternteil der Diabetes mit z.B. 70 Jahren entdeckt worden, so lag der Zeitpunkt der Entdeckung bei den untersuchten Nachkommen bei ungefähr 60 Jahren. Die Kurve der Antezipation ist bei den Nachkommen sehr breitbasig, wohingegen sie bei den Vorfahren einen deutlichen Gipfel erkennen läßt, der zwischen 66 und 80 Jahren liegt.

Und doch macht die Durchschnittsrechnung deutlich, daß das gesamte Antezipationsalter um 23 Jahre vorverschoben liegt. Besser wäre es vielleicht, hier die Antezipation als Spannbreite von 10 bis 25 Jahren anzugeben.

(Personenzahl)

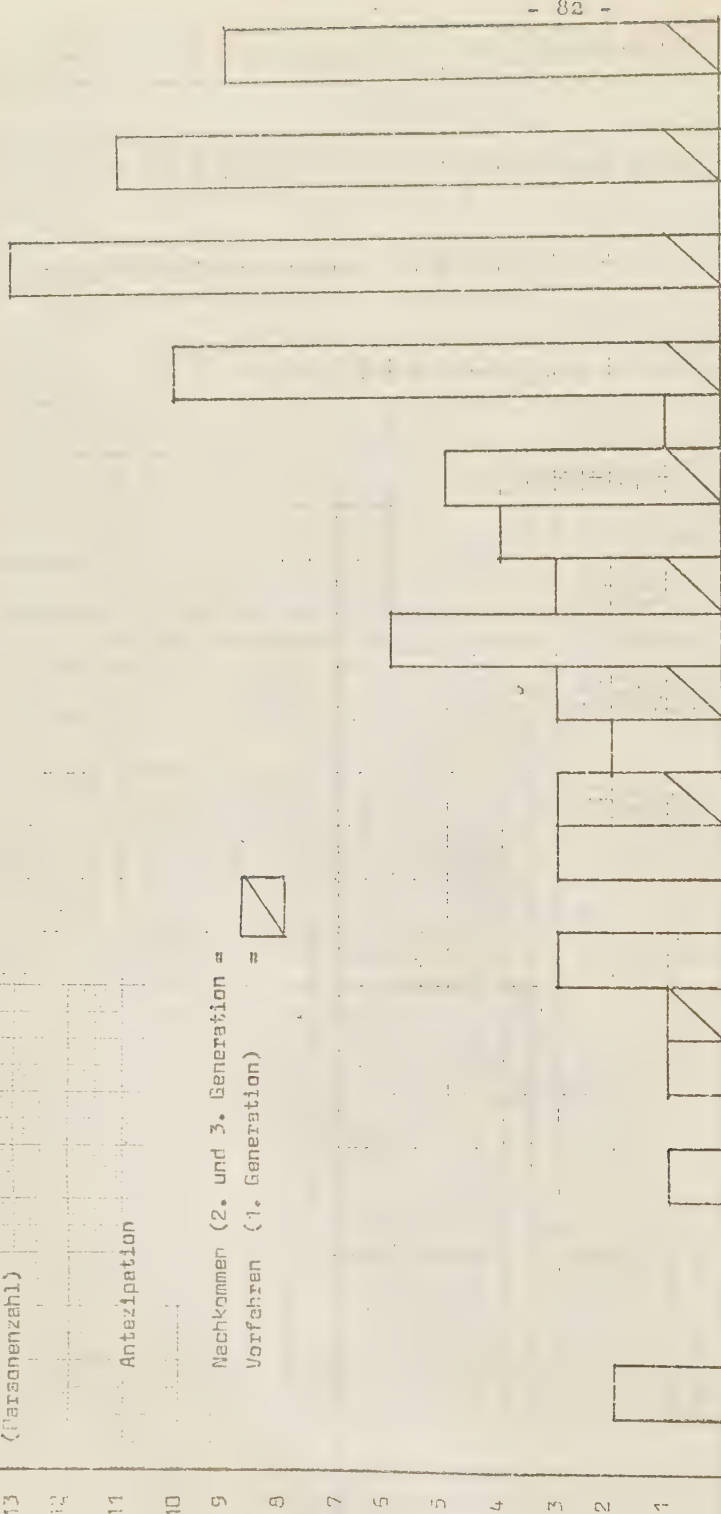
Antezipation

Nachkommen (2. und 3. Generation =

Vorfahren (1. Generation)



=



21-25

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

80-90
Jahre

Zusammenfassung und Schluß

Unsere Untersuchungen ergeben, daß man die vererb-
bare Komponente des Diabetes mellitus unterstreichen und be-
stätigen kann. Die vorausgegangenen Ausführungen haben
gezeigt, daß für den Diabetes eine vererb-
bare Anlage als wichtigste Krankheitsursache angenommen wird, daß es aber
nicht schicksalsbedingt zum Ausbruch dieser Krankheit
kommen muß, sondern daß endogene und exogene Faktoren
den Ausbruch der Krankheit begünstigen bzw. erst er-
möglichen.

Die Untersuchungen an den Nachkommen bekannter Diabetiker
ergaben, daß von 70 Personen der 2. Generation bei 22,
d.h. bei 31,47 %, der Tolbutamid-Test pathologisch aus-
fiel. Diese 22 Personen waren im Durchschnitt 51 Jahre alt.
In der 2. Generation konnten von den insgesamt angeschrie-
benen 285 Personen 160 nicht in der Untersuchungsreihe
aus den in dem Kapitel "Die Patienten" angeführten Grün-
den mit dem Tolbutamid-Test untersucht werden. Das sind
56,14 % von 285 angeschriebenen Personen.

Bei den 30 Personen der 3. Generation fiel bei einem der
Tolbutamid-Test pathologisch aus. Dieser Patient war
23 Jahre alt.

In der 3. Generation konnten von den insgesamt 285 ange-
schriebenen Personen 25 nicht untersucht werden. Das
sind 8,77 %.

Insgesamt sind aus beiden Generationen 185 Personen
nicht erschienen, also 64,91 % (von 285 angeschriebenen
Nachkommen).

In diese Untersuchungsreihe konnten also nur 100 Perso-
nen aufgenommen werden, das sind 35,09 %. Davon waren
70 Personen aus der 2. und 30 Personen aus der 3. Gene-
ration.

Der hohe Prozentsatz von 64,91 %, der nicht zur Untersuchung kam, beruht zum größten Teil auf Unverständnis für prophylaktische Untersuchungen und ist damit Folge mangelnder Aufklärung.

Bei den Personen mit einem pathologischen Tolbutamid-Test wurde festgestellt, daß sich Diabetes-Manifestationsalter im Gegensatz zum Manifestationsalter des betreffenden Elternteils nach vorn in jüngere Lebensabschnitte verlegt hat. In der Gesamtauswertung umfaßt die Antezipation eine Spannbreite von 10 bis 25 Jahren.

Deshalb sollte bei allen Patienten, bei denen ein Diabetes in der Familie bekannt ist, eine Diabetesprophylaxe betrieben werden, die sich in häufigen Zuckeruntersuchungen ausdrückt. Erst so lassen sich spätere Diabetopathien vermeiden bzw. lindern.

Das Fortschreiten zur klinischen Manifestation muß in Zukunft durch rechtzeitiges Erkennen einer diabetischen Stoffwechsellage aufgehalten werden können, denn es besteht ja die Möglichkeit, daß die Stoffwechselstörung in früheren Stadien nicht nur zum Stillstand kommen, sondern sogar reversibel sein kann (Labhart).

Durch die Fortschritte in der Medizin und die zum Teil zwar noch unklaren Verhältnisse über den Vererbungsmodus und die Pathogenese des Diabetes ist es uns heute ermöglicht, wenigstens schon einen Teil potentieller Diabetiker (nämlich mit subklinischem Diabetes) zu erfassen. Dazu kommt, daß die Zahl der Diabetiker von 1941 0,2 % auf 2 % heute angestiegen ist. Aber die Hälfte der Diabetiker sind noch nicht als Diabetiker erkannt. Diese Zahl der unbekannten Diabetiker heißt es zu erkennen und zu behandeln. Mit der gleichen Wichtigkeit ist die Zahl der potentiellen Diabetiker zu betrachten, die zwar noch nicht erkrankt sind, aber das Krankheitsrisiko in sich tragen.

Die starke Zunahme der Diabetesmorbilität seit Kriegsende zeigte die Tabelle von Danopoulos. Exogene Faktoren wie Bewegungsarmut, Übergewicht und Luxuskonsum haben dazu wesentlich beigetragen. Sie spielen auch eine Rolle in der Vorverschiebung der Anteposition der Erkennung einer diabetischen Stoffwechsellage bei den Nachkommen. Neben der vererbten Anlage des Diabetes mellitus spielen exogene Faktoren und die Fortschritte der Diagnostik des Diabetes eine entscheidende Rolle. Aus diesen aufgeführten Gründen müssen fast mehr noch als das Forsuchen nach dem Erbmodus sozial- und präventiv-medizinische Folgerungen gezogen werden, um diabetische Komplikationen eine gewisse Invalidität und Gefahren für die diabetische Mutter und ihr Kind auf ein Minimum zu beschränken, denn der zum frühest möglichen Zeitpunkt behandelte Diabetiker hat einen wesentlich besseren Krankheitsverlauf und eine höhere Lebenserwartung als Patienten, bei denen erst aufgrund einer Stoffwechseldekompensation die Diagnose gestellt wird.

Die nachfolgende Tabelle von Mehnert (10) zeigt, wie durch Prophylaxe der Diabetes abzuwenden oder günstig zu beeinflussen ist.

	eugenische Beratung	zweckmäßige Lebensweise (Diät, Vermeidung diabetogener Noxen)		bei la- tentem D.m.	exakte Diabetes- Einstellung	alleinige medikamentöse Therapie ohne Berücksichtigung der Lebensweise bzw. der Qualität der Diabetes- Einstellung
diabetische Angiopathie	→	→	→	→	→	∅
manifestes D.m.	→	→	→	→	∅	∅
latentes D.m.	→	→	→	∅	∅	∅
Prädiabetes	→	∅	∅	∅	∅	∅

Literaturverzeichnis

- Andres, R.: 50 % Altersdiabetiker oder falsche Norm?
Medical Tribune Nr. 6, S. 1, S. 19, 1966
- Adlung, J.; Otte, Ch.; Uthgenannt, H.:
Über die Altersabhängigkeit der Kohlehydrat-Toleranz und Insulinsekretion.
Schweiz. Med. Wschr. 102, S. 726 - 730, 1972
- Bartelheimer, H.: Störungen des Kohlehydrathaushaltes aus:
H. Bartelheimer: Endokrine- und Stoffwechselkrankheiten, S. 91 u. S. 112
J.A. Barth-Verlag, 1959
- Braunsteiner, H.: (1) Das Problem des latenten Diabetes
DMW 90, S. 1264, 1965
(2) Latentdiabetische Stoffwechsellage bei Eltern juveniler Diabetiker
DMW 91, S. 750, 1966
- Cambridge, P.J.: In Diabetes in Schweden von A. Grünberg, T. Larsson, J. Jung, S. 214 - 226, 1967
Stockholm
- Clarke, C.A.: In Endogene und exogene Faktoren des Diabetes mellitus von A. Labhart, Helv.med.Acta 32, S. 350, 1965
- Costam, G.R.: Praktische Diabetesfragen DMW 89, S. 1832, 1964
- Danopoulos, E.: Vergleichende Untersuchungen über die Veränderungen des Diabetes in den Vorkriegs-, Kriegs- und Nachkriegsjahren, Klin.Wschr. 31, S. 1076, 1953
- Dieterle, P.: Praktische Bedeutung der Diabetesvorstadien, Der Internist 11, S. 465, 1971
- Ditschuneit, H.: Der Praediabetes DMW 90, S. 1925 - 1931, 1965
- Grafe, E.: Krankheiten des Kohlehydratstoffwechsels im Handbuch der Inneren Medizin, 4. Aufl., S. 109, Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1955

- Falck, I.: (1) Geriatrie in Berlin, Zeitschrift für Gerontologie 3, Heft 6, S.373, 1971
(2) Erfahrungen bei 200 Diabetes-Patienten einer geriatrischen Klinik, 7.th. International Congress of Gerontology, Vienne, June 26 - July 2, 1966
- Fankhauser, S.: Zur Pathophysiologie des Diabetes, Schw.med.WSchr. 93, S. 517, 1963
- Farbwerke Hoechst: Praktische Hinweise zur Diabetesbehandlung, S. 105 - 106, Frankfurt/Main, 1967
- Fleisch, H.: In Krankheiten des Kohlehydratstoffwechsels von E. Grafe, Handbuch der Inneren Medizin, 4. Aufl. S. 109, Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1955
- Frehner, H.U.: Diabetes-Fibel, 2. Aufl. 1969, S. 9, 22, 39, Thieme-Verlag Stuttgart
- Gitsch, E.: Diabetes, Folgen für Ungeborene, Wien.med.WSchr., 120, S. 611, 1970
- Grönberg, A.; Larsson, T.; Jung, J.: Diabetes in Sweden, S. 214, 1967, Stockholm
- Gutsche, H.; Blumenbach, L.; Zimmermann, M.: Beziehungen der Glukosetoleranz zum Körpergewicht, Lebensalter und Geschlecht. Dtsch.Ges.Wes. 26, S. 2067, 1971
- Günther, E.: Probleme der Genetik des Diabetes, Internist 4, S. 374, 1963
- Hanhardt, E.: In Diabetes in Sweden, von A. Grönberg, T. Larsson, J. Jung, S. 215, 1967 Stockholm
- Honigmann, G. u. Rost, G.: Altersabhängiger Nüchternblutzucker und Diagnostik des Diabetes mellitus. Dtsch. Gesundheitswesen 24, S. 1379, 1969

- Jahnke, K.: (1) Der potentielle Diabetes in:
Die Pathogenese des Diabetes mellitus, 12. Symposium der deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, S.62, Springer-Verlag Heidelberg, 1967
- (2) Fettsucht - wichtigstes Problem der Diabetesbehandlung, aus: Die Zuckerkrankheit, Schriftenreihe des Deutschen Diabetikerbundes zum Weltgesundheitstag 1971, S. 38 - 44
- Jobst, H.: Labordiagnostik des Diabetes mellitus, MMW 112, S. 677 - 678, 1970
- Joslin, E.P.: (1) In: Diabetes in Sweden von A. Grönberg, T. Larsson, J. Jung, S. 127, 1967, Stockholm
- (2) In: Diabetes in Sweden von A. Grönberg, T. Larsson, J. Jung, S. 216, 1967, Stockholm
- (3) Zitiert nach: J.L. Rodriguez-Minon: Zur Epidemiologie des Diabetes, MMW 12, 1970, S. 1206
- Jones, B.: In: Krankheiten des Kohlehydratstoffwechsels von E. Grafe, in Handbuch der Inneren Medizin, 4. Aufl., S. 104, Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1955
- Knick, B.: (1) Definitionen und Klassifikationen des Diabetes mellitus, Schw.med. Wschr. 96, S. 1007 - 1009, 1966
- (2) Moderne Methoden der Diabetesdiagnostik, DÄ 65, S. 79, 1968
- (3) Glukose und Tolbutamid-Toleranz-Test im höheren Lebensalter, aktuelle Gerontologie 1, Heft 4, S. 219 - 223, 1971
- Köbberling, J.: Glukosebelastungstest bei 727 Verwandten ersten Grades von Alterediabetikern DMW 94, S. 416 - 421, 1969
- Kraus, H., Raab, W.: In Endogene und exogene Faktoren des Diabetes mellitus, Helv.med.Acta 32, S. 357, 1965

- Koller, S.: Normalwerte im Alter. Zeitschr. für Gerontologie, Bad.5, S. 362 ff., 1972
- Kuntz, E.: Systematik und Klinik des Diabetes mellitus, MMW 112, S. 665 - 671, 1970
- Labhardt, A.: Endogene und exogene Faktoren des Diabetes mellitus, Helv.med.Acta 32, S. 352 - 358, 1965
- Mehnert, H.: (1) Stoffwechselkrankheiten, S. 133 - 158, Thieme-Verlag Stuttgart, 1970
(2) Aktuelle Diabetesprobleme in Klinik und Praxis, DMW 91, S. 744, 1966
(3) Diabetes mellitus im Alter, Therapeutische Berichte 2/68, S. 98
- Nauyn, B.: In: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung von D.V. Noorden u. S. Isaac, S.104. 8. Aufl., Springer-Verlag 1927
- Neel, J.V.: (1) Nach: Zur Pathogenese des Diabetes mellitus von A.E. Renold, Aus: Die Pathogenese des Diabetes mellitus, 12. Symposion der deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, S. 53, Springer-Verlag Heidelberg, 1967
(2) Nach: Endogene und exogene Faktoren des Diabetes, von A. Labhardt, Helv.med.Acta 32, S.349, 1965
- von Noorden, C.: In Krankheiten des Kohlehydratstoffwechsels von E. Grafe in Handbuch der Inneren Medizin, 4. Aufl., S. 109, Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1955
- Oberdisse, K.: (1) Der potentielle Diabetes, in: Die Pathogenese des Diabetes mellitus, 12. Symposion der deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, S. 58 - 62, Springer-Verlag Heidelberg, 1967
(2) Vom Wesen der Zuckerkrankheit, Schriftenreihe des deutschen Diabetiker-Bundes zum Weltgesundheitstag 1971, S. 7
- O'Sullivan, J.B.: Nach: Zur Epidemiologie des Diabetes, von J.L. Rodrigues Minon, MMW 112, S. 1206, 1970

Penrose, L.S.:u. Watson, E.M.:

In: Diabetes in Sweden von A. Grünberg,
T. Larsson, J. Jung, S. 215, 1967,
Stockholm

Peters, G.: Med.Klinik 63, S. 1209, 1968

Pietschmann, H.:Wien.Z. inn.Med. 46, S. 177 - 190, 1965

Pincus, G. und White, P.:

Nach: Endogene und exogene Faktoren des
Diabetes von A. Labhardt, Helv.med.Acta
32, S. 349, 1965

Post, R.: Nach: Endogene und exogene Faktoren des
Diabetes mellitus von A.Labhardt, Helv.
med.Acta 32, S. 550, 1965

Robbers,H.: Die Bedeutung der Früherkennung für die
Prognose des Diabetes, Naturwissenschaft
und Medizin, Boehringer, Mannheim Nr. 35,
S. 57, 1970

Schettler, G.: Stoffwechselerkrankungen, Innere Medizin
Bd. 2, S. 203 - 204, 2. Aufl. Thieme-
Verlag Stuttgart, 1970

Schliack, V.: Über die Diabetesmorbilität DMW 90,
S. 2323, 1965

Schöffling, K.:und Petzold, R.:

Der Diabetiker im Verkehr, aus: Die
Zuckerkrankheit, Schriftenreihe des
deutschen Diabetiker-Bundes zum Welt-
gesundheitstag 1971, S. 76 - 78

Seeler, H.J.: Keine Kinder für Zucker Kranke?, Woche
Aktuell 23, S. 41, 1971

Seige, K.: Einige aktuelle Fragen der Zuckerkrank-
heit, MMW 107, S. 2312 - 2318, 1965

- Simpson, N.E.: (1) Multifactorial inheritance: a possible hypothesis for Diabetes, Diabetes 13, S. 462, 1964
- (2) In: Diabetes in Sweden von A. Grönber, T. Larsson, J. Jung, S. 218, 1967 Stockholm
- Steinberg, A.G.: (1) Heredity in diabetes mellitus, Diabetes 10, S. 269, 1961
- (2) Nach: Endogene und exogene Faktoren des Diabetes mellitus von A. Lehardt Heiv.med.Acta 32, S. 349, 1965
- Streeten, D.: Verminderte Glukosetoleranz im höheren Lebensalter, Diabetes 14, S. 579, 1965
- Tauscher, A.: Die Beurteilung von Kohlehydratstoffwechselstörungen mit dem intravenösen Tolbutamidtest, Therapeutische Umschau Nr.3, S. 145 - 152, 1963
- Trautwein, H.: Früherfassung des Diabetes mellitus, Med.Kl. 64, S. 2376 - 2377, 1969
- Umber, F. und Gottstein, A.: Diabetes und Krieg, DMW 43, S. 1309, 1916
- WHO: Report of a WHO-Expert-Comitee: Diabetes mellitus, Übersetzung veranlaßt durch die Schering-AG und durchgeführt von Dr.E. Mahrhofer, Medizinische Poliklinik der Universität München, S. 1 - 20
- Yazdanfar, A.und Sachse, B.: Diagnostische Kriterien des Frühdiabetes, DMW 93, S. 57, 1968

Lebenslauf

Am 20. September 1945 wurde ich als erster Sohn des Textilingenieur Herman Oberschelp und seiner Ehefrau Hildburg, geb. Vormbrock, in Bielefeld geboren. In Gronau in Westfalen besuchte ich von Ostern 1952 bis Ostern 1956 die Schiller-Grundschule und anschließend das mathematisch-naturwissenschaftliche Werner-von-Siemens-Gymnasium, wo ich im Februar 1956 die Reifeprüfung bestand. Nach zwei Jahren Wehrdienst wurde ich im SS 1967 an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikuliert und habe hier das Vorphysikum im März 1968, das Physikum im Oktober 1969 und das Medizinische Staatsexamen am 7. März 1973 bestanden.

Berlin - 10, den 29. Mai 1973

An dieser Stelle danke ich Frau Prof. Falck, Frau Dr. Nell
und Frau Struck recht herzlich für die freundliche und
hilfsbereite Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

